

Ингибирующий эффект макролидных полиеновых антибиотиков на репродукцию вирусов

*А. А. БАГИРОВА¹, И. М. ГУСЕЙНОВА², М. Ф. ГАФАР-ЗАДЕ², Х. М. КАСУМОВ¹

¹ Институт ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

² Институт молекулярной биологии и биотехнологий Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

Inhibiting Effect of Macrolide Polyene Antibiotics on Reproduction of Viruses

*A. A. BAGIROVA¹, I. M. GUSEYNOVA², M. F. GAFAR-ZADE², H. M. KASUMOV¹

¹ Institute of Botany of the Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku

² Institute of Molecular Biology and Biotechnologies of the Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku

В обзоре представлен сравнительный анализ ингибирующего действия макроциклических полиеновых антибиотиков на репродуктивные свойства некоторых вирусов различного строения — вирус везикулярного стоматита (ВВС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), энтеровирус, вирус гриппа и др. Изложены данные о морфологическом строении вирусов и о механизме проникновения вирусов в клетки. Представлены данные относительно транскрипции, сборки вирусов и подавления процесса репликации вирусов в клеточных культурах *in vitro* с помощью некоторых макролидных полиеновых антибиотиков. На основе экспериментальных данных для исследуемых вирусов предложен механизм блокирования полиеновыми антибиотиками процесса проникновения вирусов через цитоплазматические мембраны и их репродукции в клетке.

Ключевые слова: амфотерицин В, леворин, филиппин, вирусы, репродукция, блокирование.

The review provides a comparative analysis of the inhibitory effect of macrocyclic polyene antibiotics on the reproductive properties of some viruses of various structures — vesicular stomatitis virus (VSV), human immunodeficiency virus (HIV), enterovirus, influenza virus, etc. The data on the morphological structure of viruses and on the mechanism of penetration of viruses into cells are presented. The article also provides data on the transcription, assembly of viruses, and inhibition of the process of virus replication in cell cultures *in vitro* using macrolide polyene antibiotics. On the basis of experimental data for the studied viruses, a polyene antibiotics' blocking mechanism of the process of virus penetration through cytoplasmic membranes and their reproduction in the cell is proposed.

Keywords: amphotericin B, levorin, philipine, viruses, reproduction, blocking.

Введение

Известно, что вирусы до контакта с клеткой-хозяином находятся в пассивном состоянии и не могут самостоятельно участвовать в процессе репликации, биосинтеза и сборки последующих вирионов [1, 2]. Вирус активизируется только после контакта с клеткой-хозяином, где на начальной стадии принимают участие рецепторы клетки и белки вирусной оболочки, обеспечивая процесс проникновения вируса в клетку. Репродукция вируса может происходить либо в цитоплазме, либо в ядре. Чтобы предотвратить размножение вируса необходимо блокировать процесс репликации вируса.

Будучи доклеточной биологической субстанцией, вирус не является структурой, способной к самостоятельной репликации собственной нуклеиновой кислоты, биосинтезу белка и последу-

ющей сборке вириона. Поэтому этот процесс имеет место уже после контакта вируса с клеткой-хозяином, то есть с активизацией вируса внутри клетки. Для того, чтобы предотвратить репродукцию вируса и образование вирионов, необходимо воздействовать эффективным соединением в область контакта вируса с клеткой. При действии определённых соединений, обладающих мембранотропным действием, удаётся подавить процесс репродукции вируса.

К мембраноактивным соединениям относятся полиеновые антибиотики (ПА) [3, 4], макроциклические соединения природного происхождения, продуцируемые микроорганизмами *Streptomyces* spp., которые оказывают противогрибковое действие [5, 6]. В основе механизма действия ПА лежит формирование в клеточных и липидных мембранах в комплексе с холестерином структурных ионных каналов молекулярных размеров [3, 4, 7, 8]. Наиболее эффективными из этих антибиотиков являются амфотерицин В, нистатин, филиппин, леворин и их производные. Показано, что нативные и химически модифи-

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: e-mail: arifabaghirova@gmail.com

цированные ПА препятствуют росту злокачественных образований [9]. Некоторые из ПА обладают противовирусным эффектом и могут блокировать процесс репродукции вируса [10–13]. В данной статье представлены данные о механизме репродукции вируса в клетке и результаты ингибирующего эффекта репродукции вируса с помощью макролидных полиеновых соединений.

Механизм репродукции вируса в клетке

Репродукция вируса представляет собой уникальную форму размножения чужеродного вируса в клетках человека, животных, растений и бактерий. Вирусная репродукция связана с генетическим механизмом передачи чужеродной вирусной информации клеткам. Здесь реализуется матрично-генетический механизм размножения вирусов с участием нуклеиновых кислот [1, 2]. Вирусы имеют разнообразное морфологическое строение. В зависимости от содержания в геноме вируса РНК или ДНК они разделяются на безоболочечные, оболочечные, одонитевые и двунитевые [2].

Существуют различные пути взаимодействия вируса с клеткой: 1) продуктивная инфекция — вирус размножается и клетка погибает; 2) персистентная (абортивная) инфекция — репродукция вируса не происходит и клетка не утрачивает свои функции; 3) латентная (виrogenная) инфекция — имеет место репродукция вируса, но клетка восстанавливает свои функции.

Вирусы гриппа и полиомиелита проникают в клетку путём пиноцитоза и сливаются с мембраной клетки-хозяина. Растительные вирусы проникают в клетку через повреждённые участки мембран и переходят от одной клетки к другой по цитоплазматическим мостикам [2]. Чувствительность организмов к определённому типу вирусов зависит от наличия на поверхности мембраны рецепторных участков.

Для воспроизведения новых вирионов вирусом используется белоксинтезирующая система внутри клетки-хозяина (стадии транскрипции и трансляции). Сначала вирус вступает в реакцию с поверхностью мембраны, на которой имеются особые белковые рецепторы. В случае РНК-содержащих вирусов (вирус гриппа, энтеровирусы, ВВС, вирус табачной мозаики и др.) заражение клетки начинается с адсорбции вируса на клеточной мембране, где вирус взаимодействует с мембранными белковыми рецепторами клетки. Необходимо учесть, что различные вирусы для связи с клеточной мембраной используют разные клеточные рецепторы. Адсорбированные вирусы с помощью эндоцитоза или путём слияния с клеточной мембраной проникают в цитоплазму, где, освободившись от большинства белков, они начинают реплицироваться. На рис. 1 показан процесс проникновения вируса гриппа в

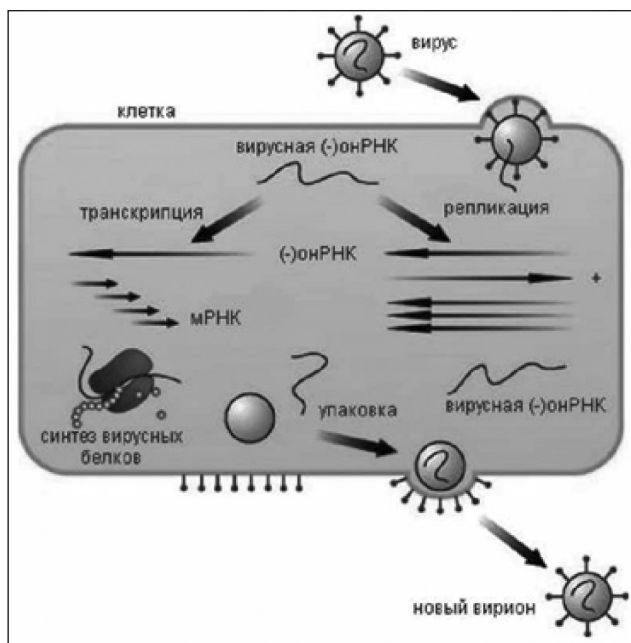


Рис. 1. Проникновение вируса гриппа в клетку (mozok.click).

клетку. Как видно из рис. 1, структура проникающего вируса неоднозначна. Простые вирусы состоят из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки, называемой капсидом. В совокупности, простой вирус — это нуклеокапсид, где нуклеиновая кислота и капсид взаимодействуют друг с другом.

Сложные вирусы снаружи окружены липопротеидной оболочкой-суперкапсидом. На оболочке находятся гликопротеиновые шипы. Суперкапсид является производной структурой от мембран вирус-инфицированной клетки. Пусковым фактором проникновения вируса в клетку в большинстве случаев служит связывание вируса с некоторыми поверхностными белками мембранных рецепторов клетки, которые представляют собой белки с соответствующей аминокислотной последовательностью. Вирусные рецепторы находятся в структуре, так называемых «прикрепительных белков», функцией которых является узнавание специфических клеточных рецепторов и взаимодействие вируса с ними. Вирусные рецепторы взаимодействуют с клеточными белковыми рецепторами и в месте контакта происходит агрегация рецепторов, которая запускает механизм внутриклеточной передачи сигнала. Рецепторы клеток участвуют в транспорте через мембраны определённых ионов и макромолекул [2].

Идентификация вирусспецифических рецепторов позволяет использовать их в качестве ингибиторов попадания вирусов в клетку. Однако этот механизм недостаточно эффективен для ингибирования репродукции вирусов, поскольку, с одной стороны, не для всех вирусов найдены клеточные рецепторы, а с другой стороны, вирусы могут использовать несколько рецепторов [2].

Для возникновения инфекционного процесса необходимо наличие соответствующих рецепторов на поверхности клетки. Прикрепление вирусной частицы к клеточной поверхности сначала происходит путём образования единичной непрочной связи с рецептором клетки. Связь настолько слаба, что вирион может отделиться от клетки и перейти на другую клетку. В этом случае имеет место прямая пропорциональная зависимость между концентрацией клеток, взаимодействующих с вирионом, и скоростью адсорбции вирионов. Скорость адсорбции зависит от типа вируса и вида клеток. Взаимодействие вирионов с клеточными рецепторами сопровождается электростатическим прикреплением вириона к поверхности клетки и передачи определённых сигналов в цитоплазму клетки, индуцирующих внедрение вириона в клетку путём эндоцитоза. Взаимодействие вириона с рецепторами приводит к появлению в клетке определённых сигналов трансдукции, которые подготавливают клетку к инвазии вирионов. При этом активируются протеинкиназы, меняется структура поверхности клетки, увеличивается подвижность белково-липидного слоя и усиливается проницаемость мембран. Трансдукция сигналов со стороны вирусов обладает преимуществом по отношению к собственной клеточной системе трансдукции сигналов [13]. Адсорбция вируса подготавливает клетку к последующим стадиям процесса репродукции вируса [2].

Адсорбция многих вирусов начинается с образованием окаймленной ямки на мембране клетки, которая формируется в эндосом-эндоцитозную везикулу. Вирусы в составе эндосом поступают в цитоплазму. Этот процесс характерен для вирусов гриппа, энтеровирусов и возбудителей ОРВИ-аденовирусов [1,2]. Последующее слияние вирусов с мембраной эндосом связано с понижением pH в эндосоме. Здесь важную роль играют белки на внешней оболочке вируса — гемагглютинины. Конформационные изменения гемагглютининов, возникающие при низком pH в эндосоме, приводят к выходу на поверхность мембран амфифильных молекул, что приводит к слиянию внешней оболочки вируса и эндосомальной мембраны. В результате слияния липиды и белки внешней оболочки вируса смешиваются с липидами и белками клеточной мембраны, а нуклеокапсид вируса оказывается в цитоплазме (имеются в виду более простые РНК-содержащие вирусы).

У сложных вирусов в адсорбции и слиянии с клеточной мембраной могут участвовать разные белки внешней вирусной оболочки. Механизмы адсорбции вирусов, их проникновение в клетки, а затем экспрессия и репликация вирусного генома, неодинаковы. После проникновения вируса в

клетку, вирусный геном и связанные с ним белки вируса оказываются в цитоплазме. Внутри заражённой клетки происходит репликация вирусного генома и сборка вирусных белков, из которых собираются новые вирусы (вирионы). Репликация вирусного генома и сборка нуклеокапсидов большинства РНК-содержащих вирусов происходит в цитоплазме (за исключением вируса гриппа, у которого формирование вирусной РНК происходит в ядре, а сборка вирионов в цитоплазме), а у большинства ДНК-содержащих вирусов — в ядре. Выход из клетки зрелых вирусов означает завершение фазы сборки вирусной инфекции, когда зрелые вирусы в заражённых клетках не обнаруживаются. На последнем этапе репродукции вирусы должны покинуть заражённую клетку и не связываться вновь с её поверхностью. Выход из клетки вирусов, не имеющих внешней оболочки, возможен только при условии гибели клетки и распада её мембраны.

Каждый вирус способен репродуцироваться только в клетках определённого типа. Репродукция большинства вирусов сопровождается подавлением синтеза клеточных ДНК, РНК и белков. Вероятно, это связано с тем, чтобы предотвратить или ограничить выработку интерферона и обеспечить собственную репродукцию вирусов прежде, чем в организме сработает полная иммунная реакция. Однако это может привести к остановке клеточного цикла и к апоптозу клетки, заражённой вирусом, поскольку подавление синтеза макромолекул наблюдается путём индукции апоптоза. Этот процесс может иметь важное значение для выхода вирусов из клетки (особенно в случае вирусов, не имеющих внешней оболочки). Капсиды и внешние оболочки надёжно защищают вирусные геномы, позволяя вирусам распространяться из клетки в клетку и передаваться от одного хозяина к другому. Репродукция вирусных геномов подавляется интерфероном, который воздействует на процесс транскрипции вируса [2].

Для вирусов СПИДа и гепатита существует процесс обратной транскрипции. В этом случае вирусы в качестве ферментов содержат обратную транскриптазу и интегразу. У этих вирусов на матрице вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы формируется двухцепочечный ДНК-провирус, который встраивается в хромосому клетки-хозяина. Морфология ВИЧ достаточно проста: на поверхности находятся гликопротеиновые шипы, которые позволяют вирусу проникнуть в клетку крови.

Отмечен факт роста вируса гриппа А и В в специфической культуре эпителиальных клеток Vero (почечные клетки африканской зелёной обезьяны) и эпителии носа человека. Клетки Vero широко применяются при изготовлении вирусных вакцин против полиомиелита и бе-

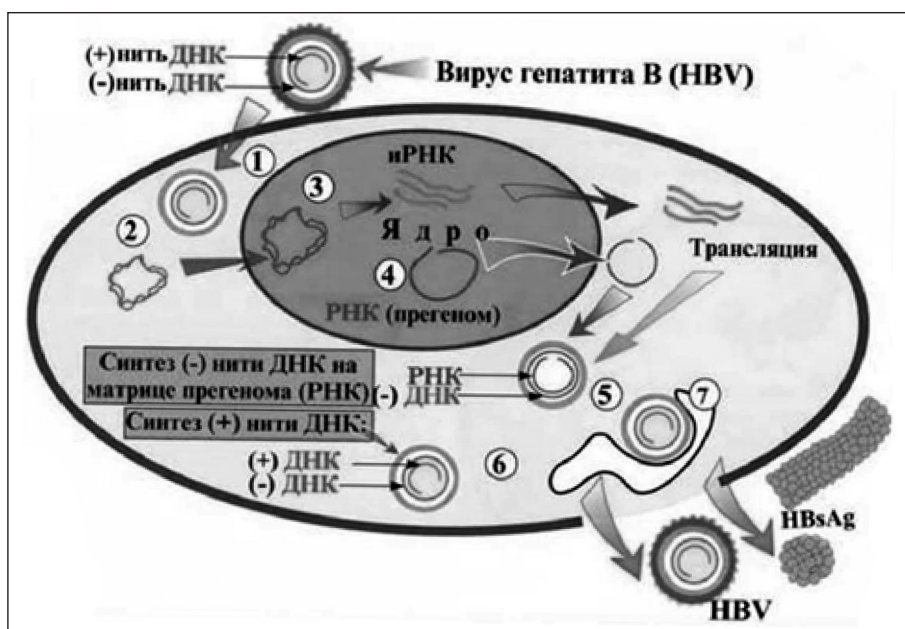


Рис. 2. Репродукция вируса гепатита в клетке (medicine-live.ru).

шенства. Эти клеточные линии оказали положительное влияние на сохранение биологических свойств вируса гриппа. По сравнению со штаммами, полученными из куриных эмбрионов, штаммы вируса гриппа, полученные в клеточной культуре Vero, оказались похожи на человеческие вирусы с точки зрения специфичности их рецептора и процесса гликозилирования. Клеточные культуры Vero используются для вакцинации против оспы, ротавирусной инфекции и гриппа. Увеличение репродуктивной способности вируса гриппа связано с повышением размножения вируса в клетках Vero путём их культивирования без содержания сыворотки [14–16]. Эндосомы не содержат активные вирусы и поэтому они не имеют возможности перейти к этапу вирусной репликации. Для ДНК-содержащих вирусов механизм репродукции демонстрируется на примере вируса гепатита (рис. 2). Геном вируса гепатита В представлен двумя нитями ДНК: (+) нить ДНК и (-) нить ДНК.

Вирус состоит из двух оболочек — суперкапсида и нуклеокапсида, который проникает в цитоплазму, лишившись суперкапсида и белковых молекул на капсиде. Вирус в клетке начинает действовать в форме нуклеокапсида, содержащего две нити ДНК. На рис. 2 показана репродукция вируса гепатита в клетке.

Механизм подавления репродукции вируса полиеновыми антибиотиками

Было показано, что некоторые ПА оказывают действие на вирус СПИДа, энтеровирусы, вирус гепатита, герпеса, гриппа, вирус везикулярного стоматита (VBS) и растительные вирусы [11–14, 17–19].

Согласно данным литературы, ПА являются единственными в природе мембраноактивными соединениями, индуцирующими в мембранах проницаемость для ионов и органических соединений [3]. Исходя из этого, было сделано предположение, что поскольку ПА взаимодействуют с цитоплазматическими мембранами, они могут блокировать процесс вхождения вируса в клетку и размножения вирионов. Экспериментально показано действие амфотерицина В на процесс ингибирования размножения вирионов в клетке [13, 14]. Эта опция представлена в модели ингибирования вируса гепатита и энтеровируса.

Энтеровирус относительно простой РНК-содержащий вирус, который проникает в клетку путём пиноцитоза. При этом, РНК вируса проходит через цитоплазматическую мембрану клетки-хозяина, а репродукция и сборка вирионов происходит в цитоплазме. Образующиеся вирионы выходят из клетки через отверстие, формирующееся в цитоплазме под действием амфотерицина В. Таким образом, антибиотик может воздействовать только в месте контакта клетки с вирусом до начала пиноцитоза, чтобы не дать вирусу возможность проникнуть внутрь клетки и распространить инфекцию. Исходя из молекулярной модели формирования полиеновых каналов в мембране, ПА могут блокировать проникновение вируса внутрь клетки. Амфотерицин В образует проводящую единицу в виде ионного канала, через который проникают различные низкомолекулярные соединения из околочелювной жидкости [8]. Формирование подобных каналов может препятствовать проникновению энтеровируса в клетку.

Известно, что энтеровирусная инфекция 71 (EV71) приводит к сердечно-лёгочным осложнениям и смерти у маленьких детей, а в некоторых случаях (в случае полиомиелита) к болезням центральной нервной системы [13]. В этом случае амфотерицин В способен ингибировать репликацию энтеровируса. Амфотерицин В уменьшает экспрессию РНК EV71 и вирусных белков в RD-клетках (клетки рабдомиосаркомы) и клетках HEK293 (клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека) [13]. Продуцирование вируса EV71 ингибировалось амфотерицином В. Исследования показали, что амфотерицин В дей-

ствуется на ранней стадии включения вируса EV71, препятствуя связыванию и внедрению вируса EV71 в клетки хозяина [13]. Будучи эффективным мембраноактивным соединением, амфотерицин В может быть предложен в качестве нового терапевтического средства для лечения вирусной инфекции EV71 [13]. Необходимо отметить, что амфотерицин В и его метиловый эфир также проявляют противовирусную активность в отношении вируса везикулярного стоматита (ВВС) [19], вирусов простого герпеса 1 (HSV-1) [15], вируса Синдбиса, вируса осповакцины и вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) [11–12, 20–21]. Эти антибиотики использовались и в комбинированной терапии для лечения грибковой и вирусной инфекции [13].

Исследования показали, что метиловый эфир амфотерицина В оказался менее токсичным по сравнению с нативным антибиотиком. На основании экспериментальных данных относительно действия вируса ВВС, можно предложить несколько иной механизм ингибирования репродукции вируса. Следует отметить, что ВВС представляет собой нефрагментированный РНК-содержащий вирус, размножение которого происходит в цитоплазме клетки-хозяина. Однонитевая цепочка РНК находится в оболочке-нуклеокапсиде, который входит в состав другой капсулы-суперкапсида, окружённого гликопротеиновыми шипами. Учитывая тот факт, что ПА чувствительны к мембранам, в составе которых содержатся стеринны, предполагается, что стеринный компонент мембраны клетки-хозяина интегрируется в оболочку вируса, и этот участок становится местом взаимодействия с метиловым производным амфотерицина В [19]. При действии метилового эфира амфотерицина В на вирус ВИЧ, антибиотик связывается с холестерином и разрушает вирусные частицы (вируса ВИЧ) типа ВИЧ-1 [12]. Мембраносвязанный холестерин в комплексе с антибиотиком ингибирует процесс репликации ВИЧ, изолированных от клеточных линий [12, 21].

Противовирусная активность амфотерицина В проявляется и в случае гепатита В [14]. Обработка частиц вируса гепатита В раствором амфотерицина В в различной концентрации (в диапазоне 5–250 мкг/мл) показала, что ДНК-полимеразная активность вируса гепатита В растёт с увеличением концентрации антибиотика, которые затем трансформируются в менее активные субчастицы. При этом антиген вируса гепатита В теряет свои свойства [14].

Амфотерицин В и его метиловый эфир увеличивают выработку интерферона, которые препятствуют проникновению вирусов и их действию в клетках. Антибиотики усиливают работу полирибосомальной кислоты, которая связана с обра-

зованием интерферона [14, 19]. Амфотерицин В значительно ускоряет начальную фазу ингибирования вирусной инфекции в клетках Vero и назальных эпителиальных клетках человека, а также вирусного эндоцитоза в эндосомах [16]. Более поздние эндосомы, заражённые вирусом и затем подверженные действию амфотерицина В, перестают распространяться. Предполагается, что ингибирующее действие амфотерицина В на репликацию вируса гриппа в клетках Vero, скорее всего связано с повышением эндосомального pH. Вероятно, амфотерицин В принимает участие в модуляции клеточного pH путём действия на протонные АТФ-азы. pH клеток и эндосом регулируется активностью протонных каналов в вирусной АТФ-азе. В клетках Vero и эпителия носа человека активность вирусной АТФ-азы очень велика. Связанная с поверхностной мембраной вирусная АТФ-аза поддерживает более щелочной pH среды по сравнению с другими клетками. Изменение кислотности создаёт более оптимальные условия для подавления эндосомальной вирусной инфекции. В носовых эпителиальных клетках происходит быстрое окисление слизистой оболочки дыхательных путей. Поскольку амфотерицин В снижает активность АТФ-азы, его добавление к клеткам Vero и назальному эпителию человека, может привести к быстрому снижению pH в эндосомах и, следовательно, к снижению инфекционности.

Амфотерицин В и филипин — наиболее эффективные из ПА действуют на вирус гриппа и другие оболочечные вирусы, такие как вирус везикулярного стоматита и вирус лейкемии Раушера [10]. Морфологические изменения, индуцированные филипином в вирусах гриппа и Раушера, отличались от вирионов ВВС. Инфекционность обработанных филипином ВВС-вирионов снижалась до 500 раз, тогда как вирионы гриппа были устойчивы к обработке филипином.

ПА чувствительны к холестеринсодержащим мембранам. С помощью спектроскопического анализа было показано образование комплексов ПА-стерин [3, 6, 22]. Было зафиксировано комплексообразование филипина, леворина, нистатина и этрускомицина со стеринным компонентом при заражении клеточных культур вирусом гриппа (штамм WSN; клеточные культуры FL-клетки амниона человека и КФ-клетки куриных фибробластов).

Некоторые ПА обладают способностью избирательно подавлять грибковые и вирусные инфекции растений [17–18, 23]. Так, обработка леворином овощных культур приводит к уничтожению вирусной и грибковой инфекции. В частности, леворин обладает способностью подавлять рост вируса табачной мозаики [18]. После действия леворином инфицированные растения

не только излечиваются, но и происходит их полная регенерация. Предполагается, что в основе механизма действия леворина лежит формирование молекулярного комплекса при взаимодействии с цитоплазматическими мембранами клеток. Леворин ингибирует репродукцию вируса и грибковых клеток, способствуя подавлению инфекций в овощных и других видах сельскохозяйственных культур [23]. При относительно малой концентрации (10^{-6} М) леворин обладает высокой эффективностью действия.

На основании вышеизложенных фактов можно предложить механизм взаимодействия вирус–клетка–ПА. Сравнивая морфологию вирусов и механизм проникновения вирусов в клетку (см. рис. 1 и рис. 2), необходимо выделить две основные стадии для РНК-содержащих и ДНК-содержащих вирусов. Выше отмечалось, что для вирусов гепатита и СПИДа характерна обратная транскрипция. В случае РНК-содержащих вирусов, на примере вируса гриппа можно представить механизм взаимодействия с амфотерицином В. При распространении вирусной инфекции характерно формирование новых вирионов, которые покидают клетку-хозяина и внедряются в другие аналогичные клетки. Образование вирионов представляет собой последний этап репродукции вируса. Адсорбция вируса переходит в стадию эндосом-эндоцитозных везикул, заполненных вирусом. В эндосоме происходит уменьшение рН и изменения в структуре белковой молекулы гемагглютинина в оболочке вируса, что приводит к появлению амфифильных доменов (новых поверхностных структур). В результате мембрана эндосомы и внешняя оболочка вируса сливаются. Амфотерицин В действует на этой стадии в качестве ингибитора. Он принимает участие в модуляции клеточного рН, воздействуя на протонные АТФ-азы, снижая активность этого фермента. Кислотность клетки

и эндосом регулируется активностью протонных каналов в вирусной АТФ-азе. Под действием амфотерицина В меняется эндосомальная кислотность и повышается рН. Это приводит к потере вирусной активности и снижению инфекционности. Вирус активируется в кислой среде, а в щелочной теряется его инфекционность.

В случае ДНК-содержащих вирусов при действии амфотерицина В в концентрации 5–250 мкг/мл увеличивается активность ДНК-полимеразы вируса гепатита В, которая растёт с увеличением концентрации антибиотика [14]. При этом антигены вируса гепатита В становятся менее активными. Здесь можно провести аналогию с действием амфотерицина В на вирус гриппа в клеточной культуре эпителиальных клеток Vero (почечные клетки африканской зелёной обезьяны) и эпителия носа человека, где на первой стадии амфотерицин В способствует репликации вируса гриппа, но затем процесс инфицирования приостанавливается благодаря действию протонной АТФ-азы в эндосоме и изменению кислотности в эндосомальной жидкости [16].

Для вируса гепатита В показано, что нативный амфотерицин В и метиловый эфир амфотерицина В действуют на активность полирибонуклеотидазы кислоты и на образование интерферона, что, в свою очередь, блокирует процесс репродукции вируса гепатита *in vitro* [19].

Таким образом, анализ экспериментальных данных, представленных для РНК-содержащих и ДНК-содержащих вирусов показывает эффективность противовирусного действия ПА, которые ингибируют процесс репродукции вирусов в клетках. Чтобы детально исследовать механизм ингибирования репликации вирусов требуется продолжение экспериментальной работы на различных вирусах и клеточных культурах с использованием новых ПА и их производных, созданных путём химической модификации молекул и генно-инженерных работ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чизмаджев Ю.А. Как вирус проникает в клетку. Природа. — 2003. — № 4. — С. 69–74. / *Chizmadzhev Yu.A. Kak virus pronikaet v kletku. Priroda* 2003; 4: 69–74. [in Russian]
2. Киселев О.И., Жилинская И.Н. Вопросы общей вирусологии. Санкт-Петербург, 2007 — 376 с. / *Kiselev O.I., Zhilinskaya I.N. Voprosy obshchei virusologii. Sankt-Peterburg*, 2007; 376. [in Russian]
3. Касумов Х.М. Структура и мембранная функция полиеновых макролидных антибиотиков. М.: Наука, 2009. — 510 с. / *Kasumov Kh.M. Struktura i membrannaya funktsiya polienovykh makrolidnykh antibiotikov. M.: Nauka*, 2009; 510. [in Russian]
4. Cohen B.E. Amphotericin B Membrane action: role for two types of ion channels in eliciting cell survival and lethal effects. *J Membrane Biol* 2010; 238: 1–20.
5. Соловьева С.Е., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н. Химическое модифицирование противогрибковых макролидных полиеновых антибиотиков. Успехи химии. — 2011. — Т. 80. — № 2. — С. 115–138. / *Solov'eva S.E., Olsuf'eva E.N., Preobrazhenskaya M.N. Khimicheskoe modifizirovanie protivogribovykh makrolidnykh polienovykh antibiotikov. Uspekhi khimii* 2011; 80: 2: 115–138. [in Russian]
6. Gray K.C., Palacios D.S., Dailey I., Endo M.M., Uno B.E., Wilcock B.C., Burke M.D. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109: 2234–2239.
7. Ermishkin L.N., Kasumov Kh.M., Potseluyev V.M. Properties of amphotericin B channels in a lipid bilayers. *Nature* 1976; 262 (5570): 698–769.
8. Samedova A.A., Tagi-zade T.P., Kasumov Kh.M. Dependence of ion channel properties formed by polyene antibiotics molecules on the lactone ring structure. *Russian J. Bioorganic Chemistry* 2018; 44 (3): 333–345.
9. Вайнштейн В.А., Николаевич Л.Н., Султанова Г.Г., Багирова А.А., Пашазаде Т.Д., Гасимова В.Х. и др. Действие химически трансформированных макроциклических полиеновых антибиотиков на опухолевые клетки. Экспериментальная биология и медицина. — 2018. — № 166 (12). — С. 695–700. / *Vajnshteyn V.A., Nikolaevich L.N., Sultanova G.G., Bagirova A.A., Pashazade T.D., Gasimova V.Kh. i dr. Deystvie khimicheskii transformirovannykh makrotsiklicheski polienovykh antibiotikov na opukholevye kletki. Eksperimental'naya biologiya i meditsina* 2018; 166 (12): 695–700. [in Russian]
10. Majuk Z., Bittman R., Landsberger F.R., Compans R.W. Effects of filipin on the structure and biological activity of enveloped viruses. *J Virol* 1977; 24: 883–892.
11. Clayette P., Martin M., Beringue V., Dereuddre-Bosquet N., Adjou K.T., Seman M., Dominique Dormont D. Effects of MS-8209, an Amphotericin B derivative on tumor necrosis factor alpha synthesis and human immunodeficiency virus replication in macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (2): 405–407.

12. Waheed A.A., Ablan S.D., Soheilian F., Nagashima K., Ono A., Shaffner C.P., Freed E.O. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 assembly and release by the cholesterol-binding compound amphotericin B methyl ester: evidence for Vpu Dependence. *J Virol* 2008; 82: 9776–9781.
13. Xu F., Zhao X., Hu S., Li J., Yin L., Mei S. et al. Amphotericin B inhibits enterovirus 71 replication by impeding viral entry. *Sci Rep* 2016; 9 (6): 33150.
14. Kessler H.A., Dixon J., Howard C.R., Tsiquaye K., Zuckerman A.J. Effects of amphotericin B on hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20 (6): 826–833.
15. Stevens N.M., Engle C.G., Fisher P.B., Mechlini W., Schaffner C.P. Antiherpetic activity of water soluble amphotericin b methyl ester. *ArchViro.*, 1975; 48: 391–394.
16. Roethl E., Gassner M., Krenn B.M., Romanovskaya-Romanko E.A., Seper H., Romanova J., Nakowitsch S. et al. Antimycotic-antibiotic amphotericin B promotes Influenza virus replication in cell culture. *J Virol* 2011; 85: 11139–11145.
17. Гусейнова И.М., Султанова Н.Ф., Маммадов А.Ч., Алиев Д.А. Вирусные заболевания, поражающие овощные культуры в Азербайджане. Баку, 2012. — 118 с. / Guseynova I.M., Sultanova N.F., Mammadov A.Ch., Aliyev D.A. Virusnye zabolevaniya, porazhayushchie ovoshchnye kul'tury v Azerbajdzhanе. Baku, 2012; 118. [in Russian]
18. Ибрагимова В.Х., Самедова А.А., Султанова Г.Г., Касумов Х.М. Антигрибковое и противовирусное действие антибиотика ИНФАНВИР при заболевании овощных культур. Доклады Национальной Академии Наук Азербайджана, серия биологические науки. 2012. — Т. 67. — № 2. — С. 34–37. / Ibragimova V.Kh., Samedova A.A., Sultanova G.G., Kasumov Kh.M. Antigrivkovoe i antivirusnoe dejstvie antibiotika INFANVIR pri zabolevanii ovoshchnykh kul'tur. Doklady Natsional'noj Akademii Nauk Azerbajdzhana, seriya biologicheskie nauki 2012; 67: 2: 34–37. [in Russian]
19. Jordan G., Seet E.C. Antiviral effects of amphotericin B methyl ester, *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 199–204.
20. Pleskoff O., Seman M., Alizon M. Amphotericin B derivative blocks human immunodeficiency virus type 1 entry after CD4 binding: effect on virus-cell fusion but not on cell-cell fusion. *J Virol* 1995; 69: 570–574.
21. Scheller C., Sopfer S., Chen P., Flory E., Koutsilieri E., Racek T. et al. Caspase inhibition activates HIV in latently infected cells. Role of tumor necrosis factor receptor 1 and CD95. *J Biol Chem* 2002; 27: 18: 15459–15464.
22. Самедова А.А., Касумов Х.М. Механизм действия макролидного полиенового антибиотика филипина на клеточные и липидные мембраны. Антибиотики и химиотер. — 2009. — Т. 54. — № 11–12. — С. 41–52. / Samedova A.A., Kasumov Kh.M. Mekhanizm dejstviya makrolidnogo polienovogo antibiotika filipina na kletochnye i lipidnye membrany. Antibiotiki i khimioter 2009; 54: 11–12. — S. 41–52. [in Russian]
23. Ibragimova V.Kh., Samedova A.A., Sultanova G.G., Gasimov Kh.M. The antiviral and antifungal action of INFANVIR antibiotic at the vegetable crops. The First International Conference on Biology and Medical Sciences. 2014, Austria, Vienna. 45–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Багирова Арифа Али Гасановна — к. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории Биофизика клетки Института ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

Гусейнова Ирада Мамедовна — д. б. н., академик Национальной Академии Наук Азербайджана, директор Института молекулярной биологии и биотехнологий Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

Гафар-заде Марьям Фикретовна — аспирант Института молекулярной биологии и биотехнологий Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

Касумов Халил Мамедалиевич — д. б. н., главный научный сотрудник лаборатории Биофизика клетки Института ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан