

Современное состояние профилактики и лечения лихорадки Чикунгунья

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

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации», Сергиев Посад

The Modern State of Prevention and Treatment of Chikungunya Fever

S. JA. LOGINOVA, V. N. SHCHUKINA, *S. V. BORISEVICH

48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad

Вирус Чикунгунья (CHIKV) — это альфа-вирус, передаваемый людям комарами *Aedes*, традиционно *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*. Вирус вызывает лихорадку Чикунгунья — болезнь, которая характеризуется лихорадкой, тошнотой, головными болями, сыпью и стойкой артралгией. Лихорадка Чикунгунья может быть связана с тяжёлыми осложнениями, включая смерть. С 2005 г. CHIKV распространяется по всему миру, что приводит к эпидемиям в Африке, островах Индийского океана, Азии и совсем недавно в Северной и Южной Америке. Глобально расширяющиеся пандемии с ревматическими расстройствами CHIKV и постинфекционными осложнениями усиливают проблемы общественного здравоохранения. Для лечения этой вирусной инфекции не существует конкретной вакцины или лекарственного средства. Анализ поиска эффективных в отношении CHIKV препаратов показал, что, несмотря на разнообразие направлений исследований, использование современных достижений в молекулярной биологии, нет одобренных и принятых для использования в практической медицине ни этиотропных средств лечения, ни МИБП. Вместе с тем внушают оптимизм новые стратегии в области противовирусных исследований. Комбинированная химиотерапия с интерферонами и противовирусными агентами является привлекательной терапевтической стратегией для обеспечения повышенной противовирусной активности и снижения концентраций препаратов.

Ключевые слова: Вирус Чикунгунья, интерферон, химиопрепарат, культура клеток, молекулярная биология.

The Chikungunya virus (CHIKV) is an alphavirus transmitted to people by *Aedes* mosquitoes, usually *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. The virus causes Chikungunya fever, a disease characterized by fever, nausea, headaches, rash, and persistent arthralgia. Chikungunya fever may be associated with severe complications, including death. Since 2005, CHIKV has spread worldwide, leading to epidemics in Africa, Indian Ocean islands, Asia, and, most recently, in the Americas. Globally expanding pandemics with CHIKV rheumatic disorders and post-infectious complications are exacerbating public health problems. There is no specific vaccine or drug to treat this viral infection. Analysis of the search for effective drugs in relation to CHIKV showed that, despite the diversity of research areas, as well as the use of modern advances in molecular biology, there are no etiotropic treatments or medicinal immunobiological preparations (MIBPs) approved for use in practical medicine. However, new strategies for antiviral research are encouraging (inspire optimism?). Combined chemotherapy with interferons and antiviral agents is an appealing therapeutic strategy for providing increased antiviral activity and reducing drug concentrations.

Keywords: Chikungunya virus, interferon, chemotherapy, cell culture, molecular biology.

Новые и вновь возникающие вирусные инфекции представляют собой серьёзную проблему для здравоохранения и ветеринарии. Вирус Чикунгунья (CHIKV), артритогенный альфа-вирус, вызывает взрывоопасные эпидемии с участием миллионов случаев. Глобально расширяющиеся пандемии с ревматическими расстройствами CHIKV и постинфекционные осложнения усиливают проблемы общественного здравоохранения. Однако антивирусная терапия или вакцины для борьбы с инфекцией CHIKV ещё не одобрены. Инфекция, вызванная вирусом Чикунгунья,

является постоянной проблемой во всем мире благодаря эффективной адаптации вирусных векторов *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* mosquitoes. Для борьбы с тяжёлыми случаями CHIKV лихорадки необходимы эффективные противовирусные средства.

Существует настоятельная необходимость в разработке противовирусных препаратов широкого спектра. Новая стратегия в области противовирусных исследований основана на идентификации молекул, нацеленных на функции хозяина, необходимые для размножения вирусов. Ряд одобренных FDA препаратов, используемых для лечения некоторых инфекционных заболеваний человека, представляют собой катионные амфифильные препараты (CADs), которые обладают способ-

ностью подавлять накопление вируса внутри клетки, влияя на несколько структур функций [1].

В последние годы в клинических испытаниях оценивали несколько противовирусных препаратов; однако для клинической терапии не было зарегистрировано ни одно из изученных средств. Разработана система высокопроизводительного скрининга (HTS), основанная на анализе ингибирования слияния клеток, содержащих CHIKV, с опосредованными клетками. С использованием этой системы скрининга *in vitro* выявили потенциальные анти-CHIKV-препараты. Были идентифицированы четыре соединения: никлозамид, нитазоксанид, нифлумовая кислота, тольфеновая кислота. Эти соединения затем дополнительно анализировали с использованием микро-нейтрализационного анализа. Определили, что никлозамид и нитазоксанид обладают способностью подавлять цитопатическое действие CHESV. Активность этих анти-CHIKV соединений была дополнительно подтверждена в RT-qPCR и ИФА. Кроме того, было обнаружено, что никлозамид и нитазоксанид:

- 1) ограничивают проникновение вируса;
- 2) ингибируют как высвобождение вируса, так и передачу от клетки в клетку;
- 3) обладают широкой анти-альфаавиальной активностью, в том числе против двух клинических изолятов CHIKV и двух альфа-вирусов: вирус Синдбис (SINV) и вирус леса Семлики (SFV).

Показано, что никлозамид и нитазоксанид способны ингибировать проникновение и передачу CHIKV, что может служить основой для разработки новых лекарственных препаратов для людей против CHIKV и других альфа-вирусных инфекций [2].

Выявлен новый класс малых молекул ([1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7(6Н)-триазинонов) с высокой активностью *in vitro* против изолятов CHIKV, выделенных из разных географических регионов. Биохимические анализы с использованием nsP1 вируса везикулярного энцефалита показали, что соединения специфически ингибируют гуанилирование nsP1. Учитывая отсутствие вариантов лечения инфекций CHIKV, эта серия соединений с их уникальной (специфичной для альфа-вируса) мишенью даёт надежду разработать терапию для инфекций CHIKV [3].

В качестве прототипа этого класса молекул для изучения конкретных характеристик и механизма действия анти-CHIKV активности был выбран препарат MADTP-314. Было показано, что MADTP-314 имеет профиль ингибирования, который сопоставим с профилем ингибирования полимеразы (препаратом Т-70512), то есть соединение оставалось активным, когда добавление к заражённым культурам было отложено на несколько часов (свыше 6 ч) после инфицирования.

Снижение РНК CHIKV для MADTP-314 и Т-705 составило, соответственно, $1,3 \log_{10}$ и $1,0 \log_{10}$ при добавлении через 6 ч после инфицирования и оценки через 24 ч после инфицирования [3]. Ингибиторы малых молекул, аффинные к белку nsP1, альфа-вируса способны эффективно и полностью подавлять репликацию CHIKV *in vitro* при концентрациях, которые не оказывают отрицательного влияния на клетку-хозяина. Как показано на прототипном соединении MADTP-314, триазолопиримидиноны не ингибируют проникновение CHIKV. Трансфекция клеток рекомбинантной РНК CHIKV показала, что MADTP-314 не влиял непосредственно на трансляцию белков, необходимых для экпирования геномов.

Поскольку в настоящее время нет вариантов лечения инфекции, соединения MADTP с их уникальной (специфичной для альфа-вируса) мишенью дают многообещающую отправную точку для разработки терапии инфекций CHIKV (необходимы классические доклинические и клинические исследования). При получении положительных результатов доклинических исследований структуру nsP1 CHIKV или другого альфа-вируса в будущем можно будет использовать для конструирования лекарственных препаратов на основе структуры новых классов ингибиторов. Очень важно изучить (сначала на моделях животных), могут ли ингибиторы CHIKV оказывать терапевтическое влияние на хронические инфекции суставов, вызванные этим вирусом. Мощные и безопасные препараты, ингибирующие CHIKV, могут также использоваться для профилактики в эндемичных регионах [3].

Изучение активности класса тиено [3,2-b] пирролов и открытие тризамещённого тиено [3,2-b] пиррол-5-карбоксамиды 15с показало, что оно проявляет высокую ингибирующую активность против инфекции CHIKV *in vitro*. Соединение 15с демонстрирует низкую микромолярную активность (значение EC_{50} около 2 мкМ) и ограниченное цитотоксическое действие ($CC_{50} > 100$ мкМ), поэтому оно даёт индекс селективности, превышающий 32. Примечательно, что соединение 15с не только контролирует продуцирование вирусной РНК, но эффективно ингибирует экспрессию белков CHIKV nsP1, nsP3 и Е2 в концентрации менее 2,5 мкМ. Что более важно, соединение 15с также выявило антивирусную активность широкого спектра действия против других клинически важных альфа-вирусов, таких как вирус О'Ньюнг-Ньюнг и вирус Синдбис [4].

Ранее было идентифицировано вещество 3-арил-[1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидин-7 (6Н)-она в качестве селективных ингибиторов репликации CHIKV, в качестве мишени служил фермент сборки вируса nsP1. Синтезированы новые серии родственных соединений, несущих на

арильном фрагменте метилкетон и родственные оксими в сочетании с этильной или этимимической в 5-положении триазолопиримидинона. Эти соединения показали противовирусную активность в отношении различных изолятов CHIKV в очень низком диапазоне мкМ по снижению репродукции вируса. Более того, эти противовирусные средства ингибируют *in vitro* гуанилирование гена альфа-вируса nsP1. Таким образом, полученные данные, по-видимому, указывают на то, что активность анти-CHIKV может быть связана с ингибированием этой важной стадии — кэпированием вирусной РНК [5]. Полученные данные подчёркивают важность структурного положения метильной группы в 5' части триазолопиримидина. Как стерические, так и электронные свойства соединения очень важны. С другой стороны, новые синтезированные оксими ясно показывают, что функционализация метилкетона в положении 3 арильного кольца путём деривации оксима и включение дистальных аминов улучшает противовирусную активность препаратов в отношении CHIKV. Данные, полученные при изучении гуанилирования мРНК nsP1, также свидетельствуют о том, что эти оксими являются более мощными ингибиторами стадии гуанилирования, чем исходный препарат. Триазолопиримидины представляют первые соединения, способные ингибировать реакцию гуанилирования в укрупнении мРНК альфа-вируса [5].

Принимая во внимание тяжёлые последствия этой инфекции, есть потребность в поиске соединений, которые способны эффективно и выборочно вмешиваться в репликацию CHIKV [6]. Поскольку вероятность развития хронической болезни CHIKV, по-видимому, коррелирует с тяжестью симптомов во время острой фазы инфекции, мощный противовирусный препарат, назначаемый во время острой инфекции, может уменьшить шансы на развитие хронического заболевания [7]. Однако пока неясно, может ли терапия против CHIKV быть полезной для купирования развития хронического CHIKV-индуцированного артрита. Соединения природного происхождения, такие как флавоноиды [8], известные лекарственные средства, такие как никлозамид [2] и сурамин [9] или синтетические соединения [4, 10], ингибируют инфекцию CHIKV в опытах *in vitro* [11].

Флавоноиды представляют собой группу полифенольных соединений растений, которые синтезируются по пути фенилпропаноидов. На протяжении многих лет различные типы флавоноидов были предметом исследований по их широкому спектру лекарственных средств — антиоксидантной, противоопухолевой, противовоспалительной и антимикробной активности. Сообщалось о различных флавоноидах с противовирусными свойствами против вируса Денге

(DENV), вируса простого герпеса (HSV), цитомегаловируса человека (HCMV) и т. д. [12–14].

Гесперетин взаимодействует со всеми четырьмя неструктурными белками CHIKV в дополнение к SPK2, который играет роль в цикле репликации вируса. Эти результаты указывают на возможный основной механизм ингибирования репликации CHIKV и позволяют продолжить исследования этих целевых белков для разработки нового анти-CHIKV препарата [15]. Скрининг *in vitro* показал, что Гесперетин (биофлавоноид) оказывает ингибирующее действие на внутриклеточную репликацию вируса. Гесперетин связывается с белками важными для репликации CHIKV и эффективно блокирует вирусную внутриклеточную репликацию. Белок nsP3 служит в качестве потенциального целевого белка для ингибирующего действия соединения. Таким образом, Гесперетин демонстрирует противовирусные свойства, которые потенцируют его как терапевтический препарат для лечения инфекции, вызванной CHIKV [15].

Сурамин®, также известный как Germanin или Bayer-205, является зарегистрированным на рынке лекарством, однако проявляет значительные побочные эффекты, что, вероятно, препятствует его использованию в качестве препарата для лечения CHIKV, но из-за высокой летальности вирусных инфекций, вызванных вирусом Эбола, Сурамин® может быть использован против инфекции Эбола [16]. Сурамин® имеет отрицательный заряд и связывается с основными боковыми цепями белков. Было описано, что репродукция некоторых вирусов ингибируется препаратом Сурамин®, среди них ВИЧ [17, 18] HSV-1 [19], HBV [20], HCV [21], вирус Денге [22], EV71 [23], вирус лихорадки долины Рифт [24], а также и CHIKV [9, 25].

Изучение эффективности препарата Сурамин® *in vivo* на мышах C57BL/6 показало, что применение препарата значительно уменьшало вирусные нагрузки, а также значительно улучшало острые поражения ног у мышей, восстанавливало целостность хряща и уменьшало количество положительного хондроцита ИНС у животных, инфицированных штаммами CHIKV 0810bTw и 0706aTw [26]. Это исследование *in vivo* подчёркивает потенциальную способность препарата Сурамин® лечить инфекцию CHIKV в клинических условиях.

На основе структурных особенностей препарата Сурамин® были разработаны 20 новых конъюгированных соединений в семействах бис (бензофуран-1,3-тиазолидин-4-он) и бис (бензофуран-1,3-тиазин-4-он). Эти новые соединения были синтезированы химическими методами, и их структуры были подтверждены спектроскопически. В анализах подавления ЦПД шесть из этих новых бис-конъюгатов ингибировали репликацию CHIKV в клетках Vero E6 с EC₅₀ в диапазоне

1,9–2,7 мкМ, и значения индекса селективности ~75 или выше. Эти результаты обеспечивают отправную точку для дальнейшей оптимизации, проектирования и синтеза новых противовирусных агентов для этого (повторно) возникающего заболевания [27].

Недавно были выделены новые дифененоиды дафнана, тиглиана и ятрофана из различных видов *Euphorbiaceae*, некоторые из них являются мощными ингибиторами репликации вируса Чикунгунья (СНІKV). Для дальнейшего изучения этого типа соединения была оценена противовирусная активность серии из 29 коммерчески доступных природных дитерпеноидов. Phorbol-12,13-дидеканоат оказался наиболее мощным ингибитором с величиной EC_{50} $6,0 \pm 0,9$ нМ и индексом селективности (SI) 686. Большинство других соединений проявляли активность от низкой до умеренной активности, включая дитерпеновый эфир ингенанового типа, с величиной EC_{50} $1,2 \pm 0,1$ мкМ и SI=6,4. Известно также, что соединения дитерпены ингибируют репликацию ВИЧ, поэтому антивирусную активность соединений 1-29 оценивали также против ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Было показано, что тиглеванин- (4 β -гидроксифорбольные аналоги) и энгенановые дитерпеновые эфиры ингибируют репликацию ВИЧ *in vitro* на наномолярном уровне. Анализ, выполненный с наборами анти-СНІKV и анти-ВИЧ, продемонстрировал линейную зависимость, которая подтвердила гипотезу о том, что РКС может быть важной мишенью в репликации СНІKV [28].

Малые гетероциклические молекулы, такие как пиперазин, являются потенциальными фармакотерапевтическими агентами, и связывание этих молекул с гидрофобным карманом капсидного белка (СР) открывает новую перспективу для терапевтического вмешательства. Исследования молекулярных взаимодействий показали, что пиперазин связывается с гидрофобным карманом вируса Чикунгунья (СНІKV) с высокой аффинностью. Кроме того, антивирусная активность пиперазина против вируса Чикунгунья (СНІKV) была исследована методом релаксации бляшек и иммунофлуоресценции [29].

Противовирусную активность интерферона-альфа и йота-каррагинана оценивали по снижению цитопатического эффекта альфа-вируса на инфицированных клетках Vero и уменьшению титра вируса. С СНІKV и SFV показатели селективности человеческого рекомбинантного интерферона альфа (ИФН- α) и йота-каррагинана были намного выше, чем показатели препарата Рибавирин®, который ранее был исследован на предмет его ингибирующего действия на альфа-вирусные инфекции. По сравнению с препаратом Рибавирин® 6-азауридин был более эффективен против СНІKV и проявлял сходную противовирусную активность против SFV [30]. ИФН альфа-2b, глицирризин, 6-азауридин и

Рибавирин® вызывали зависящее от концентрации снижение выхода вируса СНІKV и SFV. Более того, комбинация ИФН альфа-2b и препарат Рибавирин® оказывает противосудорожное противовирусное действие на эти два альфа-вируса и должна оцениваться для лечения этих инфекций [31].

Рибавирин® (1- β -d-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) показал широкую ингибирующую активность *in vitro* в отношении РНК-содержащих вирусов с различными режимами действия в зависимости от вируса [32]. Рибавирин® одобрен FDA для клинического использования. Некоторые из предложенных механизмов действия связаны с ингибированием IMP-дегидрогеназы, препарат вызывает мутации и ингибирует взаимодействие с вирусной полимеразой [33]. Предварительные наблюдения показали, что Рибавирин® может иметь прямую противовирусную активность против СНІKV. По сравнению с препаратом Рибавирин® 6-азауридин, антиметаболит широкого спектра действия, был более эффективен против СНІKV и проявлял сходную противовирусную активность против SFV [31, 34].

Доклинические исследования показали, что монотерапия препаратом Рибавирин® задерживает репродукцию СНІKV, но не полностью его подавляет. Кроме того, высокие концентрации препарата Рибавирин® были необходимы для достижения существенного противовирусного эффекта (с EC_{50} и EC_{90} значениями 142,70 мкг/мл и 238,35 мкг/мл, соответственно). Эти концентрации выходят за пределы терапевтического окна для препарата Рибавирин® и считаются токсичными для человека. Например, клиническая доза препарата Рибавирин® составляет 600 мг два раза в день (на основании рекомендаций по дозировке HCV) и дает максимальную 24-часовую экспозицию AUC $48 \text{ мг} \times \text{ч/л}$ [35]. Значение EC_{50} для препарата Рибавирин® против СНІKV ($142,70 \text{ мкг/мл} \times 24 \text{ ч}$) с 24-часовой экспозицией AUC равна $3425 \text{ мг} \times \text{ч/л}$, а EC_{90} ($238,35 \text{ мкг/мл} \times 24 \text{ ч}$) эквивалентен экспозиции $5720 \text{ мг} \times \text{ч/л}$. Эти экспозиции в 71 раз и в 119 раз выше, чем стандартные клинические дозировки и не приемлемы для людей из-за токсичности. Таким образом, монотерапия препаратом Рибавирин® не является подходящим режимом лечения инфекции СНІKV у людей [36].

В небольшом клиническом исследовании 10 пациентов с СНІKV и длительными симптомами артрита лечили препаратом Рибавирин® в дозе 200 мг два раза в день в течение недели [37]. У всех пациентов, получавших Рибавирин®, наблюдалось снижение боли в суставах, а у 80% уменьшалось сужение и разбухание мягких тканей. Хотя эти данные свидетельствуют о том, что Рибавирин® может быть эффективным для снижения проявлений СНІKV-заболеваний у людей, прямая противовирусная активность Рибави-

вирина® против СНІKV у человека, по-прежнему, остается неясной.

СНІKV высокочувствителен к противовирусной активности интерферонов типа I (ИФН- α/β). А.-С. Bréhin и соавторы [38] исследовали роль ИФН-индуцированного семейства 2'-5'-олигоаденилата синтетазы (ОАС) во врожденном иммунитете к СНІKV. Клетки HeLa реагируют на эктопическую экспрессию ОАС3, эффективно ингибируя рост СНІKV. Характерным для противовирусного эффекта была блокада репликации вируса на ранних стадиях. Таким образом, путь ОАС3 может представлять новый анти-альфа-вирусный механизм, посредством которого ИФН- α/β контролирует размножение СНІKV. Клетки HeLa, экспрессирующие усеченную форму ОАС3, были менее устойчивы к инфекции СНІKV, что ставит вопрос об участии генетического полиморфизма ОАС3 в восприимчивости человека к альфа-вирусной инфекции [38]. В другом исследовании [39] был идентифицирован вариант СНІKV, демонстрирующий значительное увеличение антивирусной активности ОАС3 путём усиления репликации вирусной РНК. Было показано, что однократное изменение аминокислоты в гликопротеине Е2 позволяет обеспечить репродукцию вируса в клетках HeLa, экспрессирующих ОАС3, воздействуя на ранние стадии жизненного цикла вируса. ИФН- α способен формировать антивирусное состояние в клетках HeLa. Обработка клеток HeLa 1000 IU мл человеческого ИФН- α за 5 ч до инфицирования СНІKV приводила к подавлению репродукции $\sim 1,5 \log$ в течение 18 ч. Таким образом, ИФН-зависимые антивирусные пути функционируют в клетках HeLa и обеспечивают защиту от СНІKV на клеточном уровне. Однако СНІKV-инфицированные клетки HeLa показали полную резистентность к ИФН- α через 5 ч после инфицирования, когда процесс репликации вируса запущен. Эти наблюдения также дают новое представление о роли Е2 в патогенности СНІKV в клетках человека [39]. Монотерапия ИФН- α была эффективной против СНІKV при высоких концентрациях. Уровни ИФН- α , по меньшей мере, 100 МЕ мл подавляют продукцию СНІKV на 1-й день после терапии, но 10 000 МЕ мл необходимы для поддержания противовирусной активности через 3 дня. ЕС₅₀ для ИФН- α составляла 2571,41 МЕ мл, а ЕС₉₀ составляла 15 063,51 МЕ мл, показатели были рассчитаны в течение 3-дневного исследования. Максимальная клиническая доза ИФН- α составляет 36 млн МЕ ежедневно [40]. Более высокие клинические дозы не могут быть введены пациентам из-за токсичности. Таким образом, эти исследования показывают, что ИФН- α в качестве монотерапии эффективен только в дозах выше терапевтических и не подходит для лечения СНІKV.

Комбинированная химиотерапия с 2 и более противовирусными агентами является привлекающей терапевтической стратегией для обеспечения повышенной противовирусной активности. Эта стратегия была использована для лечения инфекций вируса гепатита С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Исследования показали, что комбинированная терапия с препаратом Рибавирин® и ИФН- α является синергетической для подавления СНІKV *in vitro* [41]. Синергические взаимодействия между препаратом Рибавирин® и ИФН- α дают возможность использовать более низкие концентрации каждого препарата в комбинации без снижения противовирусной активности. Результаты исследований показывают, что Рибавирин® и ИФН- α в комбинированной химиотерапии являются синергетическими, что приводит к усилению подавления вирусной репродукции по сравнению с группами лечения монотерапией. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия может быть терапевтической стратегией для СНІKV, так как могут быть достигнуты высокие показатели вирусного ингибирования при физиологических воздействиях, когда Рибавирин® и ИФН- α вводят вместе. Чтобы исследовать эту гипотезу, провели компьютерное моделирование для прогнозирования степени подавления вирусной репликации, когда одновременно вводили в стандартном клиническом режиме Рибавирин® (пероральная доставка 600 мг два раза в день) и ИФН- α (одна инъекция 18 млн МЕ). Результаты моделирования прогнозировали снижение вирусной нагрузки на $2,5 \log_{10}$ после 24 ч терапии. Это предположение было подтверждено экспериментально при использовании системы HFIM. Таким образом, результаты исследований показывают, что терапия препаратом Рибавирин® плюс ИФН- α при стандартных клинических режимах может снизить уровни СНІKV на 99% через 24 ч после терапии. Учитывая, что эксперименты проводились в отсутствие иммунного ответа, расчёты противовирусной активности могут быть занижены, в связи отсутствия учёта функционирующей иммунной системы [42, 43].

Таким образом, Рибавирин® и ИФН- α обладают противовирусной активностью против СНІKV и проявляют синергетический эффект при использовании в качестве комбинированной химиотерапии. Это исследование показывает, что стандартный клинический режим препарата Рибавирин® и ИФН- α подавляет репликацию СНІKV и, таким образом, может служить потенциальной терапевтической стратегией для инфицированных пациентов. Однако необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить эффективность этого режима в клинических условиях.

Антивирусные препараты действуют путём таргетинга на определённые этапы цикла репли-

кации вируса, тем самым препятствуя вирусному проникновению, репликации и почкованию. Большинство молекул анти-СНІKV были идентифицированы путём тестирования соединений с уже установленными противовирусными свойствами. Favipiravir (Т-705) — противовирусное средство, одобренное в Японии для лечения вируса гриппа, вместе с его дефторированным аналогом Т-1105, ингибировал репликацию СНІKV *in vitro* [44]. Кроме того, у инфицированных СНІKV мышей AG129, получавших перорально Т-705, было выявлено менее тяжёлое неврологическое заболевание и более 50% снижение смертности [44].

М. Bassetto и соавт. [45] использовали биоинформатический подход с учётом гомологичной модели вируса СНІKV на основе кристаллической структуры nsP2 альфа-вируса VEE в качестве матрицы. В исследовании было обнаружено несколько соединений, которые селективно ингибировали СНІKV в исследовании подавления ЦПД в культуре инфицированных клеток. Недавняя работа [46] показала, что белок nsP4 СНІKV участвует в механизме действия Т-705 (favipiravir), который, как было замечено, ингибирует репликацию СНІKV *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, необходимо нацеливать другие вирусные белки также на конструкцию лекарственного препарата на основе структуры.

Недавно было идентифицировано несколько новых соединений с малыми молекулами, которые подавляют репликацию СНІKV *in vitro*. Было обнаружено, что соединения, которые избирательно нацелены на nsP1 и nsP2, обладают ферментативными свойствами, необходимыми для репликации вируса, ингибируют репликацию вируса [47]. Нуклеозидный аналог β -DN 4-гидроксицитидин (NHC), ранее показавший эффективность в отношении вируса гепатита С, селективно ингибирует репликацию СНІKV *in vitro* и оказывается более сильным, чем Фавипиравир® и Рибавирин® [48].

Арбидол® (этил-6-бром-4-[(диметиламино)метил]-5-гидрокси-1-метил-2-[(фенилтио)метил]индол-3-карбоксилат гидрохлорид моногидрат) — противовирусное лекарственное средство, первоначально лицензированное в России для использования против гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Хотя сообщалось о противовирусной активности широкого спектра действия для этого препарата, до сих пор нет данных о его влиянии на альфа-вирусную инфекцию. Было исследовано противовирусное действие препарата Арбидол® на вирус Чикунгунья (СНІKV) *in vitro*. Было показано, что это соединение обладает ингибирующей активностью против вируса в клетках Vero и первичных человеческих фибробластах (клетки лёгких MRC-5) (IC₅₀ < 10 мкг/мл) [49].

За последние 10 лет сложилась стратегия молекулярного дизайна противовирусных препара-

тов. Современные методы исследований позволяют проследить весь цикл взаимодействия клетки с отдельной вирусной частицей в реальном времени, однако эти новые данные мало используются для построения одной общей теории процесса вирус — клеточное взаимодействие, способной прогнозировать влияние различных вирусов на культуру клеток или живой организм, а также для возможных путей блокирования данного процесса. Появились новые методы и подходы изучения картины взаимодействия «вирус—хозяин», в основе которых лежит возможность изучения изменения всех известных компонентов изучаемой системы на уровне генома, транскриптома, протеома и т. д. Появление системной вирусологии стало возможным благодаря появлению высокотехнологичных технологий. Генетические манипуляции с вирусом позволили идентифицировать некоторые вирусные маркеры, которые связаны с вирулентностью и патогенезом. Прогресс в молекулярной биологии за последние 20 лет позволил внедрить в клиническую практику лекарственные препараты на основе олигонуклеотидов. Одним из направлений является создание противовирусных препаратов на основе малых интерферирующих РНК (миРНК). РНК-интерференция (RNAi) представляет собой посттранскрипционный процесс, вызванный введением двухцепочечной РНК (dsRNA), которая приводит к отключению генов специфичным для последовательности образом. Метод основан на выключении специфических вирусных белков, что, следовательно, приводит к остановке процесса экспрессии белка, тем самым останавливая репликацию вируса. RNAi-опосредованное ингибирование репликации вируса стало многообещающей антивирусной стратегией. Небольшая интерферирующая РНК (siRNA) и небольшие молекулы РНК (shRNA) шпильки являются центральными для интерференции РНК [50].

Терапевтическое применение siRNA для ингибирования репликации СНІKV было исследовано в клетках Vero [51]. Были разработаны siRNAs против консервативных областей генов nsP3 и E1 СНІKV, активность siRNA оценивали путём обнаружения как инфекционного вируса, так и его генома. Титры выхода вируса в культуральную жидкость определяли через 24 и 48 ч после введения. Результаты показали снижение титра вируса на $\sim 1,5 \log_{10}$ и $\sim 2,5 \log_{10}$ по сравнению с контролем. Таким образом, исследование показало ограниченный успех и нужно дополнительное изучение этих последовательностей siRNA в модели *in vivo* для конечного терапевтического применения. Исследования также проводились в Национальном институте вирусологии в Пуне (Индия), путём проектирования восьми siRNAs, нацеленных на гены E2 или ns1 СНІKV. Эффек-

тивность этих siRNAs для ингибирования продуцирования CHIKV оценивали в клетках Vero. Две из siRNAs снижали транскрипты CHIKV E3 на $\sim 5 \log_{10}$ и $\sim 2,5 \log_{10}$, когда клетки были трансфицированы через 1 ч после инфекции. Было обнаружено, что 100 пмоль siRNA оптимально влияет на продукцию CHIKV. Установлено, что комбинация этих siRNAs очень эффективна в ингибировании продуцирования CHIKV. Важно отметить, что эти siRNAs могут ингибировать репликацию CHIKV у мышей швейцарских альбиносов (Swiss albino) при введении через 72 ч после инфицирования. Показано, что доза siRNA 1 мг/кг массы тела (1700 пмоль) оказалась оптимальной для ингибирования репликации CHIKV у мышей швейцарских альбиносов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что РНК интерференция способна подавлять репродукцию вируса генами, специфичными для последовательности CHIKV, и может стать новой терапевтической стратегией в отношении инфекции CHIKV [52].

Иммунотерапия в форме человеческих поликлональных антител использовалась для лечения вирусных инфекций человека, а в моделях животных, инфицированных альфа-вирусами, пассивная иммунизация с выздоравливающими сыворотками животных была защитной. Показано, что сыворотки от пациентов и обезьян, которые получали при острых альфа-вирусных инфекциях, содержат нейтрализующие антитела. Человеческие поликлональные антитела (CHIKV Ig) были очищены из плазмы выздоравливающих доноров и использовались в мышинных моделях инфекции CHIKV [53]. Были получены многообещающие результаты с Ig CHIKV, показывающие как профилактический, так и терапевтический потенциал. Как у ИФН- α/β R-/-, так и у иммунокомпетентных новорождённых мышей, была установлена одна профилактическая доза Ig CHIKV, защищающая от летальности, вызванной CHIKV, с подавлением вируса в сыворотке крови и отсутствием распространения в центральной нервной системе. Степень защиты коррелирует с дозой вводимых антител. CHIKV Ig также обладает терапевтическим эффектом, так как он защищает от летальности при назначении до 8 ч после инфицирования. Результаты также подтверждают гипотезу о том, что виремия предшествует распространению вируса в ЦНС и контроль виремии предотвращает неврологические осложнения [53].

С другой точки зрения, терапевтическая эффективность моноклональных/поликлональных антител может быть ограничена, поскольку пациенты с серодиагностикой альфа-вирусного заболевания явно уже имеют антитела, а введение антител до получения эндогенного антитела, вероятно, будет неэффективным. Тем не менее, такие

антитела могут найти применение в профилактике передачи инфекции от матери к ребенку. Разумеется, нейтрализующие антитела можно использовать профилактически во время эпидемии. Однако парентерально вводимые антитела (такие как тоцилизумаб и инфликсимаб) имеют период полувыведения в сыворотке всего 8–14 дней, поэтому требуется повторная дозировка [54].

Альтернативный подход к борьбе с вирусными заболеваниями включает использование вакцин. До сих пор нет эффективной вакцины для профилактики заболевания лихорадки Чикунгунья. В 1967 г. формалин-инактивированные вакцины CHIKV были получены в эмбрионах цыплят и головном мозге мыши и в 1972 г. в культуре тканей почек зелёной обезьяны [55, 56]. В 1970 г. вакцина CHIKV была получена путём экстракции эфиром [57]. В 1973 г. E. Nakao и S. Hotta [58] показали, что инактивированный ультрафиолетом вирус превосходит формализированный вирус в отношении его иммуногенности у обезьян.

Было описано несколько доклинических исследований эффективности вакцин CHIKV, включая инактивированные вирусные частицы [59], вакцины против вируса с живой аттенуацией [60], химерные вирусные вакцины [61], ДНК-вакцины [62], пептид на основе Т-клеток вакцины [63], рекомбинантной аденовирусной вакцины [64], субъединичных белковых вакцин [65] и состава вирусоподобной частицы (VLP) [66]. Иммуногенный потенциал рекомбинантных белков оболочки CHIKV оценивали у мышей. Рекомбинантный белок вызывал сильный гуморальный ответ и сбалансированный ответ Th1/Th2. Рекомбинантные антигены CHIKV могут быть предложены в качестве субъединичных вакцинных кандидатов [67]. Разработана активная вакцина CHIKV, основанная на включении пикорнавира (IRES) в геном CHIKV (CHIKV IRES). Вакцина значительно ослаблена путём удаления значительной части гена, кодирующего nsP3, или всего гена, кодирующего 6K, но иммуногенна в моделях на мышах и неспособна к репликации в клетках комаров [68].

Анализ поиска эффективных в отношении CHIKV препаратов показал, что, несмотря на разнообразие направлений исследований и использование современных достижений в молекулярной биологии, нет одобренных и принятых для применения в практической медицине ни этиотропных средств лечения, ни МИБП.

Вместе с тем внушают оптимизм новые стратегии в области противовирусных исследований, основанных на идентификации молекул, нацеленных на функции хозяина, необходимые для размножения вирусов; выявление вирусных маркеров, которые связаны с вирулентностью и патогенезом; поиск целевых белков для ингибиро-

вания репликации СНІКВ; внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов на основе олигонуклеотидов.

Комбинированная химиотерапия с интерферонами и противовирусными агентами является привлекательной терапевтической стратегией для

обеспечения повышенной противовирусной активности и снижения концентраций препаратов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Salata C., Calistri A., Parolin C., et al. Antiviral activity of cationic amphiphilic drugs Expert Rev Anti Infect Ther 2017; 20: 1–10.
- Wang Y.M., Lu J.W., Lin C.C. et al. Antiviral activities of niclosamide and nitazoxanide against Chikungunya virus entry and transmission. Antiviral Res 2016; 135: 81–90.
- Delang L., Li C., Tas A. et al. The viral capping enzyme nsP1: a novel target for the inhibition of Chikungunya virus infection. Sci Rep 2016; 6: 31819.
- Ching K.C., Kam Y.W., Merits A. et al. Trisubstituted Thieno[3,2-b]pyrrole 5-Carboxamides as Potent Inhibitors of Alphaviruses. J Med Chem 2015; 58 (23): 9196–9213.
- Gigante A., Gómez-SanJuan A., Delang L. et al. Antiviral activity of [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(6H)-ones against Chikungunya virus targeting the viral capping nsP1. Antiviral Res. 2017; 144: 216–222.
- Abdelnabi R., Neyts J., Delang L., Abdelnabi, R. Towards antivirals against Chikungunya virus. Antivir Res 2015; 121: 59–68.
- Abdelnabi R., Neyts J., Delang L. Chikungunya virus infections: time to act, time to treat. Curr Opin Virol 2017; 24: 25–30.
- Lani R., Hassandarvish P., Shu M.-H. et al. Antiviral activity of selected flavonoids against Chikungunya virus. Antivir Res 2016; 133: 50–61.
- Albulescu I.C., van Hooijwerff M., Wolters L.A. et al. Suramin inhibits Chikungunya virus replication through multiple mechanisms. Antivir Res 2015; 121: 39–46.
- Mishra P., Kumar A., Mamidi P. et al. Inhibition of Chikungunya virus replication by 1-[(2-Methylbenzimidazol-1-yl) methyl]-2-oxo-indolin-3-ylidene] amino] thiourea(MBZM-N-IBT). Sci Rep 2016; 6: 20122.
- Varghese S., Thaa B., Amrun S.N. et al. The antiviral alkaloid berberine reduces Chikungunya virus-induced mitogen-activated protein kinase signaling. J Virol 2016; 90: 9743–9757.
- Cotin S., Calliste C.-A., Mazon M.-C. et al. Eight flavonoids and their potential as inhibitors of human cytomegalovirus replication. Antiviral Research 2012; 96 (2): 181–186.
- Moghaddam E., Teoh B.-T., Sam S.-S. et al. Baicalin, a metabolite of baicalin, an antiviral activity against dengue virus. Scientific Reports 2014; 4: 5452.
- Ahmadi A., Hassandarvish P., Lani R. et al. Inhibition of Chikungunya virus replication by hesperetin and naringenin. RSC Advances 2016; 6: 69421–69430.
- Oo D., Hassandarvish P., Chin S. P. et al. In silico study on anti-Chikungunya virus activity of hesperetin. Peer J 2016; 4: e2602.
- Henß L., Beck S., Weidner T. et al. Suramin is a potent inhibitor of Chikungunya and Ebola virus cell entry. Virol J 2016; 13: 149.
- Mitsuya H., Popovic M., Yarchoan R. et al. Suramin protection of T cells in vitro against infectivity and cytopathic effect of HTLV-III. Science. 1984; 226: 172–174.
- Yahi N., Sabatier J.M., Nickel P. et al. Suramin inhibits binding of the V3 region of HIV-1 envelope glycoprotein gp120 to galactosylceramide, the receptor for HIV-1 gp120 on human colon epithelial cells. J Biol Chem 1994; 269: 24349–24353.
- Aguilar H.C., Anderson W.F., Cannon P.M. Cytoplasmic tail of Moloney murine leukemia virus envelope protein influences the conformation of the extracellular domain: implications for mechanism of action of the R Peptide J Virol 2003; 77: 1281–1291.
- Kessler H.A., Pottage J.C., Trenholme G.M. et al. Effects of suramin on in vitro HBsAg production by PLC PRF 5 cells and hepatitis B virus DNA polymerase activity. AIDS Res 1986; 2: 63–72.
- Garson J.A., Lubach D., Passas J. et al. Suramin blocks hepatitis C binding to human hepatoma cells in vitro. J. Med. Virol. 1999; 57: 238–242.
- Basavannacharya C., Vasudevan S.G. Suramin inhibits helicase activity of NS3 protein of dengue virus in a fluorescence-based high throughput assay format. Biochem Biophys Res Commun 2014; 453: 539–544.
- Wang Y., Qing J., Sun Y., Rao Z. Suramin inhibits EV71 infection Antivir Res 2014; 103: 1–6.
- Ellenbecker M., Lanchy J.-M., Lodmell J.S. Inhibition of Rift Valley fever virus replication and perturbation of nucleocapsid-RNA interactions by suramin. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 7405–7415.
- Ho Y.-J., Wang Y.-M., J.-W. Lu J.-W. et al. Suramin Inhibits Chikungunya Virus Entry and Transmission. PLoS One. 2015; 10: e0133511.
- Kuo S.C., Wang Y.M., Ho Y.J. et al. Suramin treatment reduces chikungunya pathogenesis in mice. Antiviral Res 2016; 134: 89–96.
- Hwu J.R., Gupta N.K., Tsay S.C. et al. Bis(benzofuran-thiazolidinone)s and bis(benzofuran-thiazinanone)s as inhibiting agents for Chikungunya virus. Antiviral Res 2017; 146: 96–101.
- Nothias-Scaglia L.F., Pannecouque C., F. Renucci F. et al. Antiviral activity of diterpene esters on Chikungunya virus and HIV replication. J Nat Prod 2015; 78 (6): 1277–1283.
- Aggarwal M., Kaur R., Saha A. et al. Evaluation of antiviral activity of piperazine against Chikungunya virus targeting hydrophobic pocket of alphavirus capsid protein. Antiviral Res 2017; 146: 102–111.
- Crance J.M., Scaramozzino N., Jouan A., Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. Antiviral Res 2003; 58 (1): 73–79.
- Briolant S., Garin D., Scaramozzino N. et al. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination. Antiviral Res 2004; 61 (2): 111–117.
- Leyssen P., de Clercq E., Neyts J. The anti-yellow fever virus activity of ribavirin is independent of error-prone replication. Molecular Pharmacology. 2006; 69(4): 1461–1467.
- Lamballerie X., Ninove L., Charrel R.N. Antiviral treatment of Chikungunya virus infection. Infectious Disorders — Drug Targets 2009; 9 (2): 101–104.
- Rada B., Dragun M. Antiviral action and selectivity of 6 azauridine. Ann New York Acad Sci 1977; 284: 410–417.
- Preston S.L., Drusano G.L., Glue P. et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ribavirin in healthy volunteers as determined by stable-isotope methodology. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2451–2456.
- Ravichandran R., Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. J Infect Develop Countr 2008; 2: 2: 140–142.
- Caglioti C., Lalle E., Castilletti C. et al. Chikungunya virus infection: an overview. New Microbiol 2013; 36: 211–227.
- Bréhin A.-C., Casadémont I., Frenkiel M.-P. et al. The large form of human 2',5'-Oligoadenylate Synthetase (OAS3) exerts antiviral effect against Chikungunya virus. Virology 2009; 384 (1): 216–222.
- Gad H., Paulous S., Belarbi E. et al. The E2-E166K substitution restores Chikungunya virus growth in OAS3 expressing cells by acting on viral entry. Virology 2012; 434 (1): 27–37.
- Varghese F.S., Thaa B., Amrun S.N. et al. The antiviral alkaloid berberine reduces Chikungunya virus-induced mitogen-activated protein kinase signaling. J Virol 2016; 90: 9743–9757.
- Parker W.B. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. Virus Res 2005; 107: 165–171.
- Gallegos K.M., Drusano G.L., Argenio D.Z.D., Brown A.N. Chikungunya virus: In Vitro response to combination therapy with ribavirin and interferon alfa 2a. J Infect Dis 2016; 214 (8): 1192–1197.
- Scagnolari C., Caputo B., Rezza G., Antonelli G. Antiviral activity of the combination of interferon and ribavirin against Chikungunya virus: Are the Results Conclusive? Infect Dis 2017; 215 (3): 492–493.
- Delang L., Segura Guerrero N., 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.
- 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 Research 2013; 98 (1): 12–18.
- Parashar D., Cherian S. Antiviral perspectives for Chikungunya virus. Biomed Res Int 2014; 631–642.
- Gigante A., Gómez-SanJuan A., Delang L. et al. Antiviral activity of [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(6 H)-ones against Chikungunya virus targeting the viral capping nsP1. Antiviral Res 2017; 144: 216–222.
- Ehteshami M., Tao S., Zandi K. et al. Characterization of β -d- N 4-Hydroxycytidine as a Novel Inhibitor of Chikungunya Virus. Antimicrob. Agents Chemother 2017; 61(4): e02395–16.
- Delogu I., Pastorino B., Baronti C. et al. In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. Antiviral Res 2011; 90 (3): 99–107.
- Kaur V., Thiruchelvan M., Lee R.C.H. et al. Inhibition of Chikungunya virus replication by Harringtonine, a novel antiviral that suppresses viral protein expression. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57 (1): 155.
- Dash P.K., Tiwari M., Santhosh S.R. et al. RNA interference mediated inhibition of Chikungunya virus replication in mammalian cells. Biochem Biophys Res Commun 2008; 376 (4): 718–722.

52. Parashar D., Paingankar M.S., Kumar S. et al. Administration of E2 and NS1 siRNAs inhibit Chikungunya virus replication in vitro and protects mice infected with the virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2013; 7 (9): e2405.
53. Couderc T., Khandoudi N., Grandadam M. et al. Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2009; 200 (4): 516–523.
54. Suhrbier A. Arthritogenic alphaviruses-an overview A. Suhrbier, M.C. Jaffar-Bandjee, P.Gasque *Nature Reviews. Rheumatology*. 2012; 8 (7): 420–429.
55. Harrison V.R., Binn L.N., Randall R. Comparative immunogenicities of Chikungunya vaccines prepared in avian and mammalian tissues. *Am J Tropical Med Hygiene* 1967; 16 (6): 786–791.
56. White A., White A., Berman S., Lowenthal J.P. Comparative immunogenicities of Chikungunya vaccines propagated in monkey kidney monolayers and chick embryo suspension cultures. *App Microbiol* 1972; 23 (5): 951–952.
57. Eckels K.H., Harrison V.R., Hetrick F.M. Chikungunya virus vaccine prepared by Tween-ether extraction. *App Microbiol* 1970; 19 (2): 321–325.
58. Nakao E., Hotta S. Immunogenicity of purified, inactivated Chikungunya virus in monkeys. *Bull World Health Organizat* 1973; 48 (5): 559–562.
59. Gardner J., Anraku I., Le T.T. et al. Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *J Virology* 2010; 84 (16): 8021–8032.
60. Plante K., Wang E., Partidos C.D. et al. Novel Chikungunya vaccine candidate with an ires-based attenuation and host range alteration mechanism. *PLoS Pathogens*. 2011; 7 (7): e1002142.
61. Wang E., Volkova E., Adams A.P. et al. Chimeric alphavirus vaccine candidates for Chikungunya. *Vaccine*. 2008; 26(39): 5030–5039.
62. Mallilankaraman K., Shedlock D.J., Bao H. et al. A DNA vaccine against Chikungunya virus is protective in mice and induces neutralizing antibodies in mice and nonhuman primates. *PLoS Neglected Trop Dis* 2011; 5 (1): e928.
63. Szabó T.G., Palotai R., Antal P. et al. Critical role of glycosylation in determining the length and structure of T cell epitopes. *Immunome Res* 2009; 5 (1): 4.
64. Wang D., Suhrbier A., Penn-Nicholson A. et al. A complex adenovirus vaccine against Chikungunya virus provides complete protection against viraemia and arthritis. *Vaccine* 2011; 29 (15): 2803–2809.
65. Kumar M., Sudeep A.B., Arankalle V.A. Evaluation of recombinant E2 protein-based and whole-virus inactivated candidate vaccines against Chikungunya virus. *Vaccine* 2012; 30 (43): 6142–6149.
66. Kramer R.M., Zeng Y., Sahni N. et al. Development of a stable virus-like particle vaccine formulation against Chikungunya virus and investigation of the effects of polyanions. *J Pharm Sci* 2013; 102 (12): 4305–4314.
67. Khan M., Dhanwani R., Rao P.V. et al. Subunit vaccine formulations based on recombinant envelope proteins of Chikungunya virus elicit balanced Th1 Th2 response and virus-neutralizing antibodies in mice. *Virus Research* 2012; 167 (2): 236–246.
68. Chu H., Das S.C., Fuchs J.F. et al. Deciphering the protective role of adaptive immunity to CHIKV IRES a novel candidate vaccine against Chikungunya in the A129 mouse model. *Vaccine* 2013; 31 (33): 3353–3360.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Логинова Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ. Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад. <http://orcid.org/0000-0001-6732-8404>

Щукина Вероника Николаевна — к. б. н., научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ. Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-

исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад. <http://orcid.org/0000-0002-5461-3641>

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, член-корр. РАН РФ, начальник института, ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ. Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад. <http://orcid.org/0000-0002-0843-9427>