- Agents Chemother. 2010; 54 (5): 2017–22.
8. Hodge H. et al. Clinical toxicology of commercial products. Acute Poisoning. IV. ed. Baltimore. 1975.
 9. Russian Federation National Standard “Proper Clinical Practice” from 04.01.2006. М.; 2006 (in Russian).
 10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation # 266 from 19.06.2003 “Regarding the establishment of regiment of clinical practice in Russian Federation”. М.; 2003 (in Russian).
 11. Guideline for good clinical practice, 1996. ICH harmonised tripartite guideline. International Conference on Harmonisation: [http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf].
 12. Federal Law form 12.04.2010 # 61-FL “Pharmaceuticals”. М.; 2010 (in Russian).
 13. Habriev R. U. The manual for conducting clinical trials with novel pharmaceutical drugs. Moscow, 2005, 357 pages (in Russian).
 14. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005. FDA/CDER: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.

Поступила 03.07.13

Сведения об авторах:

Киселев Олег Иванович (Kiselev Oleg Ivanovich), доктор биол. наук, проф., директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: office@influenza.spb.ru; **Мельникова Татьяна**

на Ильинична (Melnikova Tatjana Ilinichna), канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: melnicov12@mail.ru; **Шалджан Арам Арутюнович** (Shaldghjan Aram Arutjunovich), лаборант-исследователь ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; **Некрасов Петр Алексеевич** (Nekrasov Petr Alexeevich), науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; **Киселев Алексей Сергеевич** (Kiselev Alexey Sergeevich), специалист по биомедицинской статистике Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева; **Загородникова Ксения Александровна** (Zagorodnikova Ksenia Alexandrovna), канд. мед. наук, доцент курса клинической фармакологии каф. госпитальной терапии СПбГМА им. И.И. Мечникова; **Чарушин Валерий Николаевич** (Charushin Valeriy Nikolaevich), доктор хим. наук, акад., директор, Институт органического синтеза УрО РАН; **Русинов Владимир Леонидович** (Rusinov Vladimir Leonidovich), доктор хим. наук, проф. каф. органической химии Уральского федерального университета; **Уломский Евгений Нарциссович** (Ulomskiy Evgeniy Narcissovich), доктор хим. наук, проф. каф. органической химии Уральского федерального университета; **Чупахин Олег Николаевич** (Chupahin Oleg Nikolaevich), доктор хим. наук, акад., науч. рук., Институт органического синтеза УрО РАН.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.281.8.03:616.921.5

Э.Г. Деева, Т.И. Мельникова, Т.В. Сологуб, О.И. Киселев**ХИМИОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ**

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17

В статье представлен анализ современных химиопрепаратов для лечения гриппа, даны основные характеристики препаратов – механизмы действия, спектр противовирусной активности, параметры эффективности. Проведен анализ современного состояния исследований по разработке противогриппозных препаратов.

Ключевые слова: грипп, противовирусные химиопрепараты, эффективность, клинические исследования

E. G. Deeva, T. I. Melnikova, T. V. Sologub, O. I. Kiselev.

ANTIVIRAL DRUGS FOR INFLUENZA TREATMENT – CURRENT STATUS.

IResearch Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

In the paper an analysis of modern chemotherapy preparations for the treatment of influenza is presented, there are given the main characteristics of drugs - mechanisms of action, spectrum of antiviral activity, efficacy parameters. The analysis of the current state of research on the development of anti-influenza drugs has been performed.

Key words: flu, antiviral chemotherapy preparations, efficacy, clinical research

История химиотерапии вирусных инфекций начинается с конца 60-х – начала 70-х гг., когда были установлены противовирусные свойства производных адамантана, и началось широкое применение амантадина и реимантадина в период пандемии Гонконгского гриппа 1967–1968 гг. В 70–80-е гг. СССР был лидирующей страной в мире по разработке и применению противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа [1, 2]. За прошедшие годы накоплен значительный опыт в при-

менении химиопрепаратов, разрабатываются новые средства лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций [3, 4]. Однако этиотропные средства для лечения гриппа и ОРВИ представляют собой крайне ограниченную группу лекарственных препаратов. Если сравнить выбор противовирусных препаратов с современным набором антибиотиков, то станет понятно, что создание препаратов против вирусных инфекций – это ближайшая перспектива развития медицинской науки в области создания средств лечения и профилактики вирусных инфекций.

Всемирной организацией здравоохранения для лечения гриппа рекомендовано применение препаратов этиотропного действия, оказывающих непо-

Для корреспонденции: Деева Элла Германовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: edeeva@hotmail.com

Рис. 1. Структурная формула римантадина.

средственное воздействие на вирусную репродукцию. Сейчас в мире используются два поколения таких препаратов [5].

Римантадин (амантадин), препарат из группы адамантанов на протяжении многих лет применяется в терапии гриппа и зарекомендовал себя как высокоэффективное средство в борьбе с гриппозной инфекцией, вызванной гриппом типа А. Разработка и создание препаратов – ингибиторов нейраминидазы (озельтамивир (тамифлю) и занамивир (реленца) явились достижением в области фармакотерапии гриппа, т. к. появился новый класс этиотропных средств для лечения гриппа типов А и В.

В табл. 1 представлен сравнительный анализ терапевтических свойств наиболее известных препаратов, использующихся для лечения гриппа.

Римантадин

В 1960 гг. появился первый этиотропный препарат для лечения гриппа – амантадин. Амантадина гидрохлорид изначально разрабатывался и использовался для лечения болезни Паркинсона. В 1963 г. Jackson и соавт. [6] сообщили о его противогриппозной активности в отношении вируса гриппа типа А.

Римантадин (α -метил-1-адамантанметиламин) (рис. 1), производное адамантана – трициклического углеводорода $C_{10}H_{10}$, был открыт в 1965 г. в США в ходе выполнения первой скрининг-программы по поиску активных противовирусных соединений. В 1975 г. римантадин отечественного производства был разрешен для лечения гриппа типа А.

Римантадин является препаратом строго направленного действия на вирусспецифическую мишень, локализованную в трансмембранной области минорного поверхностного белка М2 вируса гриппа [7], который формирует в виде гомотетрамеров ионные каналы, пропускающие поток H^+ внутрь вирионов. При этом происходит градиентное понижение рН с 7,0 до 5,0–6,0, при котором структуры вириона дезагрегируются и комплексы РНП освобождаются от внешних оболочек, что

Таблица 1

Основные препараты для лечения и профилактики гриппа

Группы лекарственных препаратов	Препараты	Механизм действия/группы	Терапевтическая эффективность
Этиотропные препараты	Римантадин	Блокаторы ионного канала белка М2	Для чувствительных штаммов – высокая
	Орвирем (полимерный римантадин в сиропе)		
	Озельтамивир (тамифлю)	Ингибиторы нейраминидазы	В первые 2 дня заболевания
	Занамивир (реленца)		
	Перамивир		
Этиотропные препараты нового поколения	Арбидол	Специфический шаперон гемагглютинина	Умеренная, дозозависимая
	Т-705 (фавипиравир)	Ингибитор вирусной полимеразы	Относительно высокая
	Ингавирин	Ингибитор ядерно-цитоплазматического транспорта белка NP (РНП)	Умеренная, включает противовоспалительную активность
	Триазавирин и другие S-Met содержащие азолоазины	Ингибитор активации G – белков и сигнальной системы NO, блокатор созревания гемагглютинина – тиолмодифицирующий агент	Высокая. Системный эффект на вирусную репродукцию – высокий терапевтический эффект в течение всего цикла репродукции
Препараты интерферона	Человеческий лейкоцитарный ИФН- α		Высокая профилактическая и лечебная на ранних стадиях заболевания
	Альфарона (ИФН-альфа)		
	Гриппферон (ИФН-альфа)		
	Ингарон (ИФН-гамма)		
Индукторы интерферона	Циклоферон		Высокая профилактическая и лечебная на ранних стадиях заболевания
	Амиксин

Рис. 2. Структурные формулы занамивира и озельтамивира.

необходимо для последующей реализации вирусной программы в ядрах и цитоплазме зараженной клетки. Молекула римантадина, соответствующая по размерам диаметру ионного канала, блокирует транспорт протонов, что приводит к стабилизации pH в пределах физиологических значений. Вследствие подавления активности ионного канала вируса гриппа, останавливается поток протонов через мембраны вирионов и эндосом. В результате нарушается процесс диссоциации M1 белка (основного матриксного протеина) и не происходит высвобождение нуклеокапсида и, следовательно, его транскрипционной активации.

Препараты адамантанового ряда, являясь мембрано- и лизосомотропными агентами, накапливаются в мембранах и препятствуют конформационным изменениям HA, необходимым для протеолитической активации функции «слияния» HA2 с клеточными мембранами [8]. Более того, существенным является действие pH на диссоциацию липопротеиновой мембраны вирионов и, следовательно, освобождение нуклеопротеида.

К этому следует добавить, что римантадин адамантановым ядром прочно связывается с так называемым адамантан-связывающим сайтом белка M2. Эта связь необратима, поэтому римантадин можно отнести к суицидным для белка M2 ингибиторам. Именно этим и объясняется высокая специфичность римантадина в отношении вирусов гриппа А и его высочайшая эффективность при лечении гриппозной инфекции.

Однако высокая специфичность взаимодействия римантадина с одной строго локализованной мишенью приводит к селекции в организме резистентных штаммов, что подтверждается последними событиями – 100% резистентностью вирусов A(H1N1)pdm 2009 к препаратам адамантанового ряда.

В течение последних лет отечественными учеными велись работы по снижению токсичности римантадина и созданию молекулярной формы препарата, максимально приспособленной для детей. Результатом разработок, явилось создание полимерного препарата Орвирем. Орвирем, сохраняя спектр противовирусной активности своего предшественника, мало токсичен. Подавление репродукции вируса гриппа препаратом Орвирем сопровождается индукцией интерферона как второго

уровня защиты, что позволяет усилить химиотерапевтическое действие препарата. Орвирем, так же как и римантадин, активен в отношении штаммов вируса гриппа А, кроме того, оказывает антитоксическое действие при ОРВИ и гриппе, вызванном вирусом типа В.

Ингибиторы нейраминидазы

Принципиально новым разделом химиотерапии вирусных инфекций стал целенаправленный дизайн ингибиторов нейраминидазы (рис. 2). Эти работы имеют интересную историю эволюции подходов, венцом которой стал действительно целенаправленный (рациональный) дизайн ингибиторов с использованием данных о третичной структуре нейраминидазы вируса гриппа.

Нейраминидаза – фермент, контролирующий, путем отщепления остатков сиаловых кислот от гемагглютинина, процессы почкования и высвобождения зрелых вирусных частиц от мембран инфицированных клеток. Кроме этого нейраминидаза играет определенную роль в начальных стадиях проникновения вирусов гриппа в клетки, то есть в их инфицировании. Ингибиторы нейраминидазы блокируют эти процессы.

В 1995 г. появился новый ингибитор нейраминидазы вируса гриппа – занамивир (рис. 2) [9]. При проведении клинических испытаний по лечению и профилактике гриппа типа А и В была показана высокая эффективность препарата.

Однако этот препарат имеет низкую биодоступность при пероральном применении и вводится в дыхательные пути с помощью ингалятора или интраназального аэрозоля. Естественно оставалась нерешенная задача разработки перорального препарата с достаточно высокой биодоступностью и сохранением противовирусной активности.

Первый пероральный ингибитор нейраминидазы озельтамивир фосфат (Тамифлю) (см. рис. 2) был выпущен в продажу в 1999 г. Клинические испытания озельтамивира продемонстрировали высокую эффективность препарата при лечении, начатом в первые 36 часов заболевания [10]. Эти клинические исследования показали, что одним из самых принципиальных недостатков препарата является необходимость его раннего применения. Проблема своевременного обращения за медицинской помощью и раннего лечения респираторных вирусных инфекций относится к наиболее острым проблемам практического здравоохранения. Основная часть пациентов обращается за медицинской помощью только на 2–3-и сутки, когда становится очевидным, что лечение только жаропонижающими препаратами неэффективно. Однако уже с тяжелыми формами гриппа и вирусными пневмониями пациенты поступают в клиники только на 5-е сутки. Профилактический прием и раннее лечение, когда диагноз окончательно не установлен, сильно компрометируются побочными эффектами препарата – тошнота (15%), диарея (9,5%), боли в животе (4,7%). Более того, проблема появления резистентных к ин-

гибиторам нейраминидазы штаммов вируса гриппа заставила отказаться от профилактического использования препаратов данной группы.

В 2009 г. FDA разрешен к применению перамивир – внутривенный ингибитор нейраминидазы вируса гриппа.

Арбидол

Препарат, активный против вирусов гриппа типов А и В – арбидол (аналог азотистых оснований), появился в России в 80-е годы (рис. 3). В дальнейшем оказалось, что арбидол действует против многих вирусов, вызывающих ОРВИ [11]. Такую широкую активность препарата связывают с его способностью стимулировать синтез интерферона. Арбидол – противовирусный препарат, представляющий собой 1-метил-2-фенилтиометил-3-этоксикарбонил-4-диметиламинометил-5-гидрокси-6-броминдол. Препарат арбидол является примером блочного дизайна соединений на основе индола (рис. 3). Анализ механизмов действия этого препарата на репродукцию вирусов гриппа показал, что в отношении вирусов гриппа типа А данный препарат достаточно специфично распознает молекулы гемагглютинина области N – конца HA2.

Были получены данные, которые позволили сделать вывод о том, что арбидол ингибирует слияние липидной оболочки вируса гриппа с плазматическими мембранами клетки, индуцируемое низким уровнем pH, что может быть обусловлено встраиванием препарата в липидные мембраны и влиянием на конформационные изменения гемагглютинина (HA). Таким образом, арбидол ингибирует освобождение вирусного нуклеокапсид. Характеризуется антиоксидантным действием, защитой клетки от воздействия перекисных соединений [12].

Среди новых препаратов для лечения и профилактики вирусных инфекций продолжают привлекать особое внимание препараты интерферона и индукторы интерферона.

Интерфероны I–II типов

Интраназальное применение интерферонов имеет достаточно длительную историю применения для профилактики и лечения гриппа.

В течение длительного времени аэрозольный способ применения лекарственных препаратов неслучайно привлекал к себе внимание. Основными воротами при заражении гриппом являются верхние дыхательные пути и все процессы, связанные с поражением эпителия верхних дыхательных путей, развиваются в носоглотке. Активация и размножение вируса в верхних дыхательных путях занимает от 12 ч до 3-х дней. Далее события разворачиваются в полной зависимости от степени патогенности вируса. Из этого следует, что разработка методов местного лечения гриппа с применением интраназальных форм цитокинов является чрезвычайно актуальным. Очевидно, что такое лечение должно начинаться с первых симптомов гриппа. Известно также, что интраназальное и интратрахеальное применение

Рис. 3. Компьютерная модель молекулы арбидола.

противовирусных препаратов и, в частности, интерферонов, способствует снижению контагиозности зараженных лиц, что приводит к ограничению распространения инфекции в очагах.

В настоящее время в препаратах для интраназального применения основным активным компонентом является альфа-2-интерферон (например, Альфарона). Интерферон-гамма относительно недавно вошел в клиническую практику. Доказано, что интерферон-гамма является уникальным средством защиты от особо опасных вирусных инфекций [13].

Нельзя не отметить, что интерферон-гамма основной цитокин, способный быстро активировать НК-клетки – второй уровень защиты организма от наиболее опасных вирусных инфекций. Способность интерферона-гамма стимулировать Т-клеточный ответ создает основу для сильного цитотоксического иммунитета и фактически обеспечивает реконвалесцентам, находящимся на терапии интерфероном-гамма перекрестный иммунитет в отношении одного и того же подтипа вируса гриппа вне зависимости от дрейфа поверхностных антигенов. Интерферон-гамма стимулирует созревание плазматцитоидных дендритных клеток, тем самым активирует презентацию вирусных антигенов и создает благоприятные условия для комбинированного цитокинового ответа на репродукцию вирусов с последующим развитием устойчивого защитного иммунитета. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что оптимальным для применения интерферонов является сочетание интерферонов – альфа и гамма, что соответствует физиологическим условиям врожденного иммунного ответа на гриппозную инфекцию [14].

Индукторы интерферонов

Среди препаратов для лечения и профилактики вирусных инфекций продолжают привлекать особое внимание индукторы интерферонов, которые занимают определенное место в терапии вирусных инфекций, как корректоры иммунитета в период развития иммунного ответа на инфекционный процесс для эффективного завершения терапии и предотвращения хронизации процесса, осложнений и рецидивов.

Циклоферон (производное акридонуксусной кислоты) (рис. 4) обладает широким спектром противовирусной активности, эффективен в отношении ряда

Рис. 4. Структурная формула действующего компонента циклоферона – акридонуксусной кислоты.

бактерий, простейших [15]. Данный препарат может быть условно отнесен к противовирусным препаратам, т. к. не проявляет прямого противовирусного эффекта, т. е. не имеет вирусспецифических мишеней. Вместе с тем, циклоферон является одним из наиболее функциональных и сильных индукторов интерферонов 1-го типа. В связи с этим данный препарат незаменимое средство профилактики гриппа и других вирусных инфекций, особенно в условиях экстренной профилактики. Для данного препарата показаны как начальные (продромальные) стадии заболевания, так и период реконвалесценции.

Циклоферон, обладая высокой степенью биодоступности, проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет использовать его при нейроинфекциях. Очевидны несомненно важные свойства циклоферона в отношении быстрой индукции интерферона (2 ч), что позволяет его рекомендовать в качестве дополнительного препарата для лечения острой фазы вирусной инфекции.

Другой низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона – амиксин (рис. 5), относится к синтетическим соединениям класса флуоренов.

Строение препарата свидетельствует о том, что его можно отнести к препаратам с наличием двух сайтов связывания: коровый флуоренон, путем стэкинг-взаимодействия, стабилизируется по плоскостям азотистых оснований, а боковые, положительно заряженные заместители, как бы закрепляют его на фосфатном скелете ДНК или РНК [16]. Таким образом, амиксин не только индуцирует выработку интерферона в организме, но должен обладать способностью прочно связываться с ДНК, РНК нуклеопротеидами, и тем самым проявлять прямую противовирусную активность в отношении широкого спектра вирусов.

Существуют также основания полагать, что фармакологическое действие амиксина обусловлено рядом механизмов: прямая ингибция ревертазы,

Рис. 5. Структурная формула амиксина.

ингибирование трансляции вирусспецифических белков, интеркаляция в ДНК вирусов и клеток. Проявляя активность к прямому подавлению репликации вирусных нуклеиновых кислот, амиксин одновременно обеспечивает сильную и продолжительную индукцию эндогенного интерферона α -, β - и γ -типов и активно влияет на процессы становления иммунитета против вирусных инфекций. Однако было установлено, что в системах *in vitro* препарат обладает значительной токсичностью, с чем и связана лечебная и профилактическая схемы его применения.

В практике отечественного здравоохранения сложилась система последовательного применения противовирусных препаратов, интерферона и индукторов интерферона при лечении вирусных инфекций. В острый период заболевания необходимо применять прямые ингибиторы репликации, снижая тем самым вируемию. Однако после купирования острых явлений и виремии возможно применение индукторов интерферонов для стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии. Следует также подчеркнуть, что в острой репликативной стадии инфекции высокоэффективно применение рекомбинантных препаратов α -2-интерферона, когда проявляется их противовирусная активность. А в подострый период и период реконвалесценции наряду с индукторами интерферонов, высокая эффективность доказана для рекомбинантных препаратов γ -интерферона.

Ингавирин

Новая разработка отечественных ученых – препарат ингавирин [17], является имидазолилэтанамидом пентадиевой кислоты (рис. 6).

Ингавирин обладает выраженным противовоспалительным действием, обусловленным подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6). По данным авторов, ингавирин вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание NK-Т-клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусами клеткам и выраженной противовирусной активностью. По другим данным он является ингибитором олигомеризации белка NP вирусов гриппа.

В заключение необходимо отметить, что разработка противовирусных препаратов в последние годы стала одним из наиболее актуальных направлений в современной фармакологии. Потребность в новых противовирусных препаратах особенно остро определилась в последние годы после эпидемии «птичьего» гриппа и пандемии

гриппа, вызванного вирусом A(H1N1) pdm2009. С одной стороны, это связано с быстрым распространением резистентности к препаратам адамантанового ряда и ингибиторам нейраминидазы, а с другой стороны, очевидно, что в медицинской практике необходимо иметь

Рис. 6. Структурная формула ингавирина.

достаточно обширный выбор препаратов с учетом индивидуальной переносимости, противопоказаний, побочных эффектов, стадии и тяжести заболевания и, наконец, сопутствующей патологии и лекарственной совместимости.

В настоящее время ряд новых этиотропных препаратов для лечения гриппа находится на завершающих стадиях клинических испытаний и в ближайшем будущем может составить значительную конкуренцию на фармацевтическом рынке противовирусных препаратов.

Один из них новый отечественный противовирусный препарат триазавирин, относящийся к классу азоло-азинов [18]. В доклинических исследованиях триазавирин показал высокий уровень и широкий спектр противовирусной активности в отношении гриппа А и В (в том числе резистентных к адамантанам и ингибиторам нейраминидазы штаммам), респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, клещевого энцефалита, геморрагических лихорадок. По результатам токсикологических исследований триазавирин является малотоксичным соединением, что позволяет широко варьировать дозировками и разрабатывать различные лекарственные формы. Более того, уникальный механизм действия триазавирина позволяет достигнуть множественных фармакологических эффектов. Триазавирин блокирует негативное действие сигналов окислительного стресса через цГМФ и NO⁺ сигнальные пути, компенсируя негативное действие вируса на клетки через интерференцию с процессами S-гуанилирования и S-глутатионирования. Вторым важным компонентом действия триазавирина в условиях окислительного стресса является его способность к связыванию с гемагглютинином вируса гриппа, что приводит к блокаде функции слияния гемагглютинина, необходимой для инфицирования клеток.

Клинические исследования II фазы по оценке эффективности и безопасности препарата триазавирин показали его высокую терапевтическую эффективность при лечении пациентов с диагнозом грипп. Было показано, что использование триазавирина способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов), снижению частоты развития осложнений и объема симптоматической терапии. На фоне приема триазавирина снижался уровень повторного выделения вирусов гриппа. В настоящее время завершается III фаза клинических исследований триазавирина. Триазавирин обладает рядом очевидных преимуществ – высокой

эффективностью, низкой токсичностью, отсутствием побочных эффектов, возможность создания различных лекарственных форм.

Еще один препарат, находящийся на III фазе клинических исследований – аналог нуклеозидов фавипиравир (Favipiravir, T-705), обладает широким спектром противовирусной активности. В доклинических исследованиях показана его активность в отношении гриппа, геморрагических лихорадок. Получены данные по эффективности препарата в отношении штаммов вируса гриппа, резистентных к ингибиторам нейраминидазы и блокаторам ионного канала белка M2. Механизмом действия фавипиравира является прямое ингибирование РНК – зависимой РНК – полимеразы вируса гриппа [19].

Продолжается разработка новых ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа. В этом ряду уникальное место занимает новый рекомбинантный препарат – DAS181 (FludaseH) – флюдаза, состоящий из последовательности сиалидазы актиномицетов и якорного домена амфирегулина – тканеспецифического белка эпителия верхних дыхательных путей. Флюдаза эффективно адсорбируется на эпителиальных клетках и катализирует удаление сиаловых остатков с клеточной поверхности [20]. Удаление сиаловых остатков с клеточной поверхности «потенциально» снижает способность вирусов гриппа к инфицированию эпителиальных клеток, в связи с полной зависимостью способности вируса к инфицированию клеток от доступности специфических сиаловых рецепторов. Разработка этого препарата представляет особый интерес для дальнейшего развития направления аэрозольного лечения респираторных инфекций. В 2010 г. инициирована II фаза клинических исследований препарата в терапии пациентов с диагнозом грипп.

В заключение необходимо отметить, что особое внимание в разработке противовирусных препаратов обращается на соединения, структура и механизмы действия которых исключают возможность развития лекарственной резистентности и обладают высоким химиотерапевтическим индексом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злыдников Д.М., Казанцев А.П., Старшов П.Д. Терапия вирусных инфекций. Л.; 1979: 21–2.
2. Смородинцев А.А. Принципы поиска, изучения новых противовирусных химиопрепаратов и место химиопрофилактики гриппа в системе противогриппозных мероприятий. В кн.: Химиопрофилактика и химиотерапия гриппа. Л.; 1972: 11–8.
3. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А., ред. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.; 2003.
4. Киселев О.И., Деева Э.Г., Слута А.В., Платонов В.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. СПб.: Время; 2000.
5. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа; 2008.
6. Jackson G.G., Muldoon R.L., Akers L.W. Serological evidence for prevention of influenzal infection in volunteers by an anti-influenzal drug adamantanamine hydrochloride. Antimicrob.

- Agents Chemother. 1963; 161: 703–7.
7. Киселев О.И., Блинов В.М., Козелецкая К.Н. Молекулярный механизм действия антивирусных препаратов адамантанового ряда. Вестник РАМН. 1993; 3: 10–5.
 8. Киселев О.И., Блинов В.М., Платонов В.Г. Организация белков М1 и М2 в мембранах и молекулярная модель действия ремантадина. В кн.: Киселев О.И., ред. Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ. Л.; 1990: 10–6.
 9. Деева Э.Г., Мельникова Т.И. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009; 4 (47): 38–43.
 10. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51: 123–9.
 11. Shi L., Xiong H., He J., Deng H., Li Q. et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo. Arch. Virol. 2007; 152: 1447–55.
 12. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol – resistant mutants of influenza virus: implication for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. Antiviral Res. 2009; 81: 132–49.
 13. Киселев О.И., Деева Э.Г. Еришов Ф.И. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. М.-СПб.: Компания “Димитрейд График Групп®”; 2007.
 14. Steinmuller C., Franke-Ullmann G., Lohmann-Matthes M.L., Emmendorffer A. Local activation of nonspecific defense against respiratory model infection application of interferon- γ Comparison between rat alveolar and interstitial lung macrophages. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2000; 22: 481–90.
 15. Романцов М.Г. Циклоферон: применение в клинике. М.-СПб.; 1997: 9–11.
 16. Киселев О.И. Амиксин – структура, механизмы действия и перспективы применения В кн.: Тезисы конгресса. Человек и лекарство. М., 1998.
 17. Зарубаев В.В., Слита А.В., Сироткин А.К., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении аденовируса человека. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55: 9–10.
 18. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Козелецкая К.Н., Киселев А.С., Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. 2012; 57 (6): 9–12.
 19. Sleeman K., Mishin V.P., Deyde V.M., Furuta Y., Klimov A.I., Gubareva L.V. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54: 2517–24.
 20. Triana-Baltzer G.B., Gubareva L.V., Nicholls J.M. et al. Novel pandemic influenza A(H1N1) viruses are potently inhibited by DAS181, a sialidase fusion protein. PLoS ONE. 2009; 4(11): e7788.
 6. Jackson G.G., Muldoon R.L., Akers L.W. Serological evidence for prevention of influenza infection in volunteers by an anti-influenzal drug adamantanamine hydrochloride. Antimicrob. Agents Chemother. 1963; 161: 703–7.
 7. Kiselev O.I., Blinov V.M., Kozeleckaja K.N. Molecular mechanism of action of adamantan antiviral compounds. Vestnik RAMS. 1993; 3: 10–5 (in Russian).
 8. Kiselev O.I., Blinov V.M., Platonov V.G. Organization of M1 and M2 proteins in membranes and molecular model of the action of rimantadine. Kiselev O.I., ed. Chemotherapy and chemoprophylaxis of influenza and ARV. L. 1990: 10–6 (in Russian).
 9. Deyeva E.G., Melnikova T.I. Antiviral drugs for treatment and prophylaxis of influenza. Epidemiologia i vakcinoprofilaktika. 2009; 4 (47): 38–43 (in Russian).
 10. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51: 123–9.
 11. Shi L., Xiong H., He J., Deng H., Li Q. et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo. Arch. Virol. 2007; 152: 1447–55.
 12. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol – resistant mutants of influenza virus: implication for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. Antiviral Res. 2009; 81: 132–49.
 13. Kiselev O.I., Deyeva E.G., Ershov F.I. Interferon-gamma; new cytokine in clinical practice. M.-Spb.: Dimitrade Grafic Grupp; 2007 (in Russian).
 14. Steinmuller C., Franke-Ullmann G., Lohmann-Matthes M.L., Emmendorffer A. Local activation of nonspecific defense against respiratory model infection application of interferon- γ Comparison between rat alveolar and interstitial lung macrophages. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000; 22: 481–90.
 15. Romancov M.G. Cycloferon in clinical practice. M.-Spb.; 1997: 9–11 (in Russian).
 16. Kiselev O.I. Amixin – structure, mechanism of action and perspective of application. Chelovek i lekarstvo. 1998 (in Russian).
 17. Zarubaev V.V., Slita A.V., Sirotkin A.K., Nebolsin V.I., Kiselev O.I. Experimental study of antiviral activity of Ingavirin against human adenovirus. Antibiotiki i himioterapija. 2010; 55: 9–10 (in Russian).
 18. Kiselev O.I., Deyeva E.G., Melnikova T.I., Kozeleckaja K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupahin O.N. New antiviral drug Triazavirin. Results of phase II clinical trial. Voprosi virusologii. 2012; 57 (6): 9–12 (in Russian).
 19. Sleeman K., Mishin V.P., Deyde V.M., Furuta Y., Klimov A.I., Gubareva L.V. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54: 2517–24.
 20. Triana-Baltzer G.B., Gubareva L.V., Nicholls J.M. et al. Novel pandemic influenza A(H1N1) viruses are potently inhibited by DAS181, a sialidase fusion protein. PLoS ONE. 2009; 4(11): e7788.

REFERENCES

Поступила 03.07.13

Сведения об авторах:

Мельникова Татьяна Ильинична, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17, e-mail: melnicov12@mail.ru; **Сологуб Тамара Васильевна**, доктор мед. наук, заместитель директора ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17, e-mail: tomarasologub@rambler.ru; **Киселев Олег Иванович**, доктор биол. наук, проф., директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17, e-mail: office@influenza.spb.ru