

# ПОИСК ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА: 30 ЛЕТ ПОСЛЕ АЦИКЛОВИРА

А. Н. КОРОВИНА, М. К. КУХАНОВА, С. Н. КОЧЕТКОВ

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук,  
Москва, Россия

*E-mail: kochet@eimb.ru*

Получено 31.07.2013

В обзоре осуществлен анализ изучения и применения различных химических соединений в качестве ингибиторов репликации вируса герпеса. Однако он не претендует на полное изложение всех материалов по поиску активных антигерпетических препаратов. После открытия первого антигерпетического препарата — ацикловира — прошло 30 лет. За это время появилось много активных химических соединений, которые послужили основой для создания противовирусных препаратов, достигнуто существенное понимание стратегии поиска препаратов, результатом которого стало, в частности, создание депо-форм антигерпетических препаратов. На основании огромного объема опубликованного экспериментального материала авторы делают вывод о том, что изучение вируса герпеса и поиск ингибиторов его репликации остается донныне важной проблемой и требует совместных усилий химиков, биологов и фармацевтов.

**Ключевые слова:** вирус герпеса, противовирусные препараты, ацикловир.

Герпетическая инфекция человека охватывает не менее 80% населения земного шара, а ее наиболее частая форма — генитальный герпес, имеющий выраженный рецидивирующий характер течения, получил повсеместное распространение и является одной из важнейших проблем как в России, так и за рубежом. Кроме того, герпетическая инфекция практически всегда присутствует у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), что осложняет течение вызываемого им СПИДа и приводит к быстрому летальному исходу [1]. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом герпеса, около 6–10% имеют штаммы вируса, резистентные к имеющимся антигерпетическим препаратам. На сегодняшний день идентифицировано восемь типов герпесвирусов, заражающих человека: вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, вирус ветряной оспы (тип 3), вирус Эпштейна-Барр (тип 4), цитомегаловирус человека (тип 5), розеооловирусы (ВГЧ-6А, 6В и 7) и герпесвирус человека 8-го типа (ВГЧ-8), ассоциированный с саркомой Капоши. Вирус Эпштейна-Барр и ВГЧ-8 являются онкогенами [2, 3]. Для представителей семейства *Herpes-*

*viridae* характерны следующие общие свойства:

1. Геномы вирусов кодируют значительное количество энзимов метаболизма нуклеиновых кислот (тимидинкиназу, рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу, хеликазу, праймазу) и протеинкиназу.

2. Синтез ДНК и сборка вирусного капсида происходят в ядре, созревание вириона — в цитоплазме.

3. Литический характер вирусов, т.е. образование нового инфекционного поколения, сопряжено с разрушением клетки.

4. Способность поддерживать в клетках хозяина латентную инфекцию. Латентный геном сохраняет способность реплицироваться и вызывать болезнь при рецидивной инфекции.

Большинство современных препаратов для лечения герпетических инфекций основаны на использовании в качестве лекарственных средств модифицированных нуклеозидов или их депо-форм [4]. Действие этих препаратов направлено главным образом на подавление активности вирусной ДНК-полимеразы. Следует отметить, что препараты не избавляют пациентов от рецидивирующего характера течения болезни,

а результатом их длительного приема может стать возникновение резистентных штаммов вируса. Эти обстоятельства делают актуальным поиск новых антигерпетических препаратов и их мишеней. В обзоре приведены данные по использованию клинически одобренных антигерпетических препаратов, а также по поиску новых эффективных и малотоксичных веществ, подавляющих репликацию ВПГ-1 человека, который ведется, в том числе, и в Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН.

### Клинически одобренные антигерпетические препараты

Аналоги нуклеозидов и их депо-формы играют основную роль при создании антигерпетических препаратов [5]. Первый антигерпетический препарат нуклеозидной природы — 5-йодо-2'-дезоксифлуридин, использовавшийся в клинической практике для лечения герпесного кератита, появился в конце 50-х годов XX века. В следующие два десятилетия для терапии были одобрены трифтортимидин, аденинарабозид и бромвинидезоксифлуридин, также являющиеся аналогами нуклеозидов. Эти препараты, однако, имели низкую селективность и проявляли достаточно высокую токсичность, вследствие чего их использовали только для наружного применения. Второе поколение антигерпетических препаратов было создано на основе ациклических нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, пенцикловир, фамцикловир), подавляющих инфекции, вызываемые HSV-1, HSV-2, VZV и цитомегаловирусом [6–10].

#### Ацикловир и валацикловир

Ацикловир (ACV, первоначальное название — ациклогуанозин) был впервые синтезирован компанией Burroughs Wellcome в рамках программы по поиску гуанозинных нуклеозидов, устойчивых к действию фосфорилаз. С появлением ацикловира (рис. 1, *a*) началась новая эра в развитии антивирусной химиотерапии.

Ацикловир оказался эффективным и малотоксичным препаратом. Механизм действия ацикловира основан на его фосфорилировании вирусной тимидинкиназой с образованием соответствующего монофосфата (ACVMP). Последующие две стадии фосфорилирования катализируют киназы клетки-хозяина с образованием трифосфата (ACVTP), который является субстратом

вирусной ДНК-полимеразы, включается в цепь вирусной ДНК и блокирует ее синтез [11]. До настоящего времени ацикловир является золотым стандартом при поиске антигерпетических препаратов [12], а автор его разработки, Гертруда Элайн, получила Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1988 году.

Недостатком ацикловира были низкая биодоступность, плохая растворимость и короткое время жизни препарата в крови. В связи с этим для поддержания необходимой концентрации ацикловира в крови пациентов необходимы были достаточно большие дозы и частое введение препарата, что, в свою очередь, вызывало повышение токсичности. Оральная биодоступность ацикловира составляет, согласно разным источникам, 10–20%, а растворимость — около 0,2%. Для улучшения растворимости и повышения биодоступности были синтезированы депо-формы ацикловира, а именно 2'-О-глицил- и 2'-О-аланилацикловир [4]. Однако при клинических исследованиях препараты проявили достаточно высокую токсичность.

Эффективным и безопасным препаратом оказался валиновый эфир ацикловира, валацикловир (рис. 1, *b*). Повышенная оральная биодоступность валацикловира, вероятно, является результатом быстрой

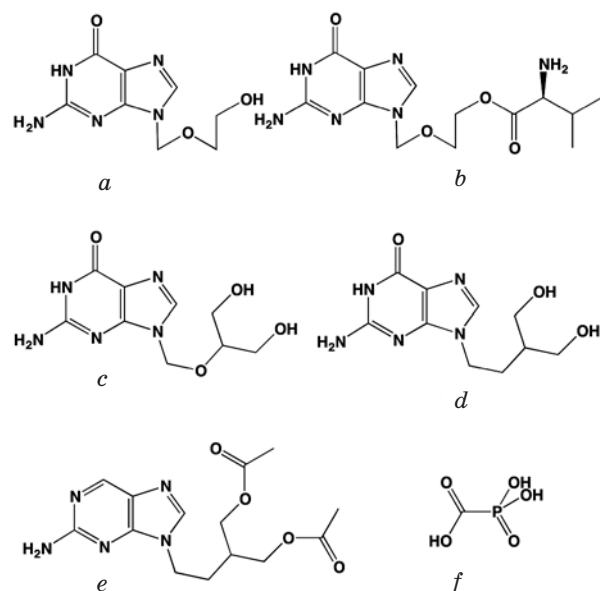


Рис. 1. Структурные формулы противогерпетических препаратов, применяемых в клинике: ацикловир (*a*), валацикловир (*b*), ганцикловир (*c*), пенцикловир (*d*), фамцикловир (*e*), фоскарнет (*f*).

кишечной абсорбции, регулируемой транспортером пептидов 1 (hPEPT1), и последующего эффективного превращения препарата в ацикловир в результате гидролиза в тонком кишечнике [4].

Одна из последних описанных в литературе модификаций ацикловира, которая существенно повышала его биодоступность, — биотинилирование. Соединения, содержащие биотиновую группировку, остаток ацикловира и гидрофобный линкер, транспортировались в клетку натрийзависимым транспортером мультивитаминов (SMVT). Скорость накопления таких веществ в клетке была приблизительно в 13 раз выше, чем ацикловира, при такой же цитотоксичности [13].

#### **Ганцикловир**

Ганцикловир (GCV) — 9-(1,3-дигидрокси-2-пропоксиметил)гуанин — ациклический аналог гуанозина (рис. 1, *c*), структура которого близка к структуре ацикловира [14]. Препарат значительно эффективнее ацикловира относительно цитомегаловируса (CMV) и используется для лечения вызванных им заболеваний у пациентов с ослабленным иммунитетом, в частности при цитомегаловирусном ретините (воспаление сетчатки глаза) у больных СПИДом. Как и в случае ацикловира, оральная биодоступность ганцикловира низка, и, чтобы преодолеть эту проблему, впоследствии был синтезирован валганцикловир, валиновый эфир ганцикловира [15].

#### **Пенцикловир и фамцикловир**

Пенцикловир (PCV, рис. 1, *d*) представляет собой ациклический аналог гуанозина со структурой, близкой структурам ацикловира и ганцикловира, но без кислорода в ациклической «сахарной» части и с ОН-группой в позиции, эквивалентной 3'-ОН-группе природного дезоксинуклеозида. Впервые PCV был синтезирован в лабораториях Beecham Pharmaceuticals. В экспериментах на клеточных линиях препарат был менее активен против ВПГ-1 ( $IC_{50} = 0,4 \pm 0,1$  мкг/мл), чем ацикловир ( $IC_{50} = 0,2 \pm 0,2$  мкг/мл), но эффективно подавлял репликацию ВПГ-3 ( $IC_{50} = 3,1 \pm 0,8$  мкг/мл). Интересно, что при высокой множественности инфицирования клеток вирусом PCV был активнее, чем ACV, и, в отличие от ацикловира, подавлял развитие штамма ВПГ-1, несущего ген мутантной ДНК-полимеразы ( $IC_{50} = 1,5$  мкг/мл) [16].

Аналогично ацикловиру пенцикловир превращается в монофосфат вирусной тимидинкиназой. Первоначальное превращение

PCV в пенцикловирмонофосфат более эффективно, чем фосфорилирование ACV, однако трифосфат пенцикловира, образующийся в инфицированных клетках, является менее эффективным ингибитором синтеза вирусной ДНК, чем ACVTP, а его оральная биодоступность ниже, чем у ацикловира. Для улучшения свойств препарата была синтезирована его депо-форма — фамцикловир (рис. 1, *e*), являющийся диацетильным производным пенцикловира [4]. Фамцикловир превращается в пенцикловир *in vivo* под действием эстеразы, катализирующей удаление ацетильных групп, и альдегидоксидазы, окисляющей пуриновое основание. Следует отметить, что в культурах тканей фамцикловир не обладает противовирусной активностью, так как в них не происходит окисления пенцикловира, но многочисленные исследования *in vivo* показали, что при пероральном применении он эффективно подавляет ВПГ в различных животных моделях. В экспериментальной инфекционной модели на мышах с подавленным иммунитетом фамцикловир оказался более эффективным, чем ацикловир в элиминации вируса из пораженных органов (ухо, мозг). Еще одним из преимуществ фамцикловира является его способность предотвращать латентную инфекцию ВПГ-1. Было показано, что значительно меньше латентного вируса обнаруживается в ганглиях мышей, которых лечили фамцикловиром, по сравнению с валацикловиром. Причины предотвращения рецидивной инфекции фамцикловиром в условиях, когда валацикловир не приводит к таким результатам, остаются пока без объяснения.

#### **Фоскарнет**

Фоскарнет (PFA) (рис. 1, *f*) представляет собой аналог пирофосфата и является нуклеозидным ингибитором ДНК-полимеразы ВПГ. Фоскарнет неконкурентно (по отношению к нуклеотидам) связывается с активным центром энзима и имитирует уходящую пирофосфатную группу, препятствуя связыванию входящего нуклеозидтрифосфата [17]. PFA применяется в клинике только когда лечение ацикловиrom и другими нуклеозидными препаратами невозможно в связи с возникшей резистентностью к нуклеозидным препаратам. PFA подавляет синтез вирусной ДНК при концентрациях, сопоставимых с таковыми для ацикловира, однако он обладает значительно более высоким уровнем цитотоксичности, вызывает побочные эффекты и должен применяться внутривенно, а не перорально [18].

## Поиск новых антигерпетических препаратов

В литературе описан ряд новых интересных производных нуклеозидов, обладающих противогерпетической активностью, например, ациклический H2G (рис. 2, *a*) и карбоциклические циклобутановый (лобукавир) (рис. 2, *b*) и циклопропановый (A-5021) аналоги гуанина (рис. 2, *c*). Однако после клинических испытаний соединения не были одобрены как лекарственные препараты из-за повышенной токсичности [19].

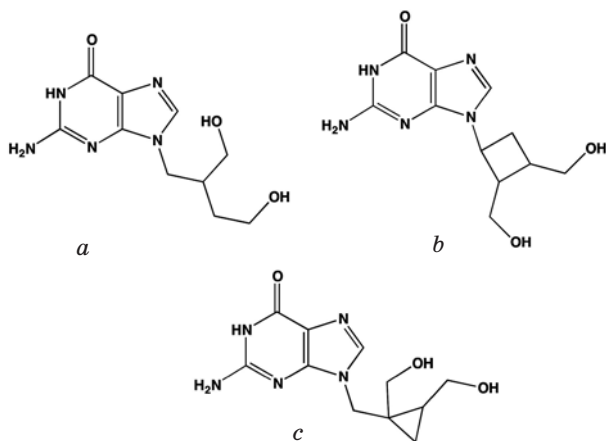


Рис. 2. Структурные формулы: H2G (*a*), лобукавир (*b*), A-5021 (*c*)

### Фосфонатные производные нуклеозидов

В настоящее время в клинике используют три фосфонатных производных ациклических нуклеозидов, которые активируются в клетке, минуя стадию первичного фосфорилирования: аналог цитидина сидофовир, используемый для лечения цитомегаловирусной инфекции, и аналоги аденина адефовир и тенофовир, применяемые в терапии гепатита В и ВИЧ, соответственно. Противогерпетическое действие фосфонатных производных ацикловира ранее описано не было, в связи с чем исследования потенциальной активности фосфонатных производных ACV и других нуклеозидов представляли определенный интерес.

В нашей лаборатории были синтезированы фосфонатные (*Z*)- и (*E*)-изомеры 9-[3-(фосфонометоксипроп)-1-ен-1-ил] аденина (14) и фосфонатный аналог ацикловира (фосфит ацикловира, HрАСV) (рис. 3) [20].

Ациклические фосфонатные аналоги аденина (рис. 3, *b* и *c*) ингибировали репликацию ВПГ-1 в культуре клеток *Vero*, причем концентрация *Z*-изомера (*b*), подавляющая развитие вируса на 50% (IC<sub>50</sub>), была

близка к концентрации РМЕА, известного антигерпетического препарата. Активность *E*-изомера (*c*) в аналогичных экспериментах была существенно ниже. Механизм действия соединений заключается в их фосфорилировании до дифосфатфосфонатов аденина, которые избирательно включаются в цепь вирусной ДНК и терминируют ее синтез. Оба изомера подавляли также резистентные к ацикловиру штаммы вируса, дефицитные по тимидинкиназе, поскольку для их активации не требуется первой стадии кинирования. Интересным свойством этих соединений была их способность подавлять репликацию вируса иммунодефицита человека в культуре клеток при концентрациях, близких к РМЕА. Синтезированные дифосфаты соединений были субстратами как обратной транскриптазы ВИЧ, так и ДНК-полимеразы вируса герпеса, включались в 3'-конец праймер-матричного комплекса и терминировали дальнейшую элонгацию [21]. Полученные соединения являются одним из немногих описанных в литературе примеров, одновременно влияющих на развитие как ВИЧ, так и вируса герпеса.

Интересными оказались свойства *H*-фосфоната ацикловира. HрАСV подавлял репликацию ВПГ в культуре клеток и снижал вероятность летального исхода для инфицированных ВПГ лабораторных животных [22]. Было отмечено, что подобно ацикловиру HрАСV в комбинации с интерфероном  $\alpha$  проявляет синергический эффект [23]. Характерной чертой HрАСV было подавление ацикловиррезистентных штаммов вируса, дефицитных по тимидинкиназе, при этом его концентрация была всего в два

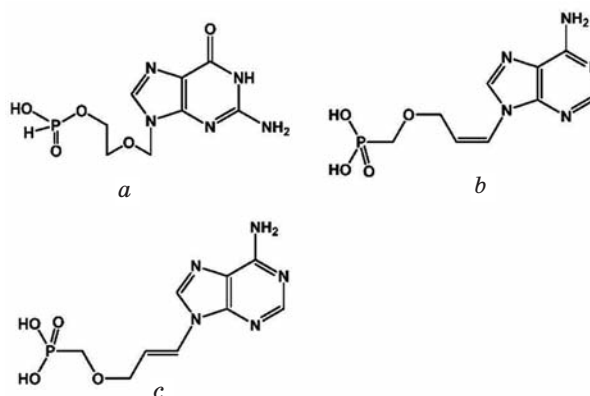


Рис. 3. Фосфонатные производные нуклеозидов: HрАСV (*a*), карбоциклический изостерный аналог гуанозина (*b*), (*Z*)-9-[3-(фосфонометоксипроп)-1-ен-1-ил] аденин (*c*)



раза выше, чем в случае ацикловирусчувствительных штаммов (в аналогичных экспериментах концентрация ацикловира, ингибирующая эти штаммы, увеличивалась почти в 500 раз) [24]. При этом появление резистентных к НрАСV штаммов отмечалось через восемь пассажей, в то время как резистентность к ацикловиру была обнаружена через четыре пассажа, причем диапазон применяемых концентраций веществ был для НрАСV 100 — 800 мкг/мл, а для АСV 2,5 — 100 мкг/мл. Эти результаты показывают, что резистентность к НрАСV возникает существенно медленнее и при более высоких концентрациях по сравнению с АСV, что указывает на то, что, в отличие от ацикловира, НрАСV ингибирует репликацию вируса без участия тимидинкиназы. При исследовании метаболизма НрАСV на клетках *Vero* было показано, что после проникновения в клетку он в значительной степени непосредственно превращается в монофосфат ацикловира (АСVMP) и только небольшая его часть гидролизуется до АСV [10].

В нашей лаборатории был проведен сравнительный молекулярно-генетический анализ мутаций, возникающих при пассировании вируса в присутствии НрАСV и АСV и приводящих к резистентным штаммам как к НрАСV, так и к АСV, соответственно. Результаты этого анализа показали, что механизм, приводящий к подавлению вируса в присутствии АСV и НрАСV, различен.

#### Производные триазинов

Совместно с Институтом органического синтеза им. Постовского (Екатеринбург) нами были изучены ациклические производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов как ингибиторы репликации ВПГ-1 в культуре клеток *Vero* [25]. Структурные формулы соединений приведены на рис. 4.

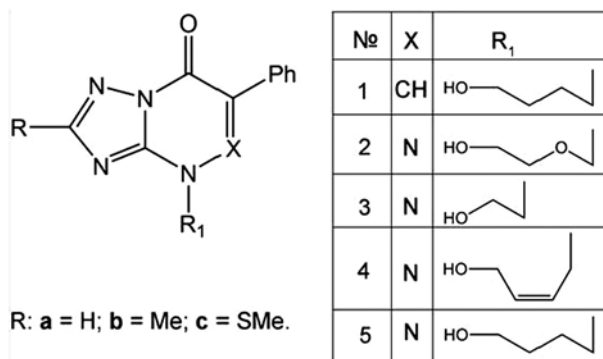


Рис. 4. Структурные формулы производных 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина и (2-5) 6-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазин-7-она

Было показано, что синтезированные соединения проявляют умеренную антигерпетическую активность на культуре клеток. Для изучения механизма действия были синтезированы трифосфаты этих соединений и показано, что они ингибируют ДНК-полимеразу вируса герпеса, причем их активность зависела от структуры соединения. Трифосфат соединения 3с (рис. 4), несущий метилтиогруппу, наиболее эффективно ингибировал встраивание радиоактивно-меченого АМФ в 3'-конец праймерматричного комплекса. На основании полученных результатов можно предположить, что одной из мишеней действия соединений является герпесвирусная ДНК-полимераза. Мы пока не знаем, являются ли они ингибиторами нуклеозидного типа и связываются с активным центром энзима, или нуклеозидного и связываются с энзимом вне активного центра. Испытанные соединения представляют собой новый тип ингибиторов вируса герпеса.

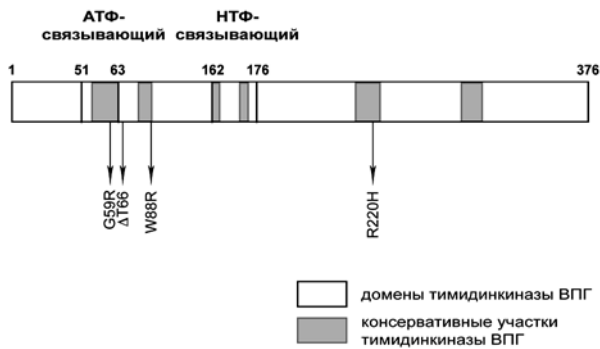
#### Молекулярно-генетический анализ клинических, резистентных к ацикловиру штаммов ВПГ

Как было отмечено выше, длительное применение лекарственных препаратов приводит к появлению резистентных штаммов вируса, что делает течение болезни неконтролируемым. Так, 4–7% изолятов ВПГ-1, полученных от иммунодефицитных пациентов, обладают устойчивостью к АСV. В 95% случаев устойчивость к ацикловиру обусловлена мутациями в гене тимидинкиназы и только в 5% случаев — мутациями в гене ДНК-полимеразы, но встречаются также вирусы, мутантные по обоим энзимам [26].

В генах тимидинкиназы и ДНК-полимеразы клинических изолятов и лабораторных штаммов, резистентных к ацикловиру и другим препаратам, выявлено большое количество мутаций, ряд которых приводит к потере активности энзима и возникновению резистентности к препаратам, активность которых зависит от тимидинкиназы вируса (ацикловир, пенцикловир, ганцикловир и другие нуклеозидные препараты).

На рис. 5 показано расположение мутаций в тимидинкиназе клинических изолятов вируса, резистентных к антигерпетическим препаратам.

Мутация R220H приводит к потере чувствительности вируса к ацикловиру [27], пенцикловиру и ганцикловиру, мишенью которых является вирусная тимидинкина-



**Рис. 5.** Расположение аминокислотных замен из разных клинических изолятов относительно консервативных участков и доменов тимидинкиназы ВПГ-1

за. В работе [28] описана аналогичная мутация R220K в гене тимидинкиназы ВПГ-2, приводящая совместно с другими заменами к изменению субстратной специфичности энзима. Чувствительность резистентного к ацикловиру лабораторного штамма, несущего эту мутацию, к другим препаратам, например GCV и BVDU, также понижена на 1–2 порядка. В то же время соединение AraA, механизм действия которого не зависит от вирусной тимидинкиназы [23], подавляет репликацию этого штамма почти так же, как и штамма дикого типа. Мы показали, что эта мутация присутствует в гене тимидинкиназы лабораторного штамма, резистентного к НрАСV. Однако она не влияет на активность НрАСV, поскольку механизм его действия также не зависит от тимидинкиназы [27]. Мутация G59R находится в АТР-связывающем сайте энзима, важном элементе для функционирования энзима, поэтому мутация играет существенную роль в понижении его активности.

В ДНК-полимеразе ВПГ-1 было идентифицировано более 20 мутаций, ряд из которых существенен для функционирования энзима. Расположение мутаций в гене ДНК-полимеразы показано на рис. 6.

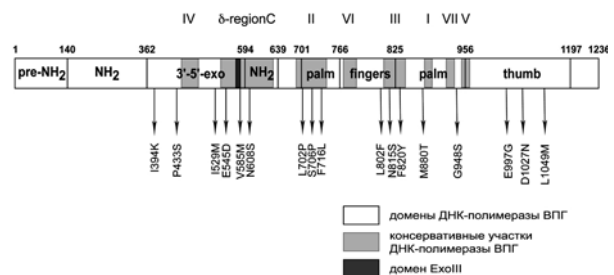
Замены I394K, P433S и V585M находятся в 3'-5'-экзонуклеазном домене энзима, причем мутация V585M располагается в консервативном участке ExoIII (572-585). В работе [29] показано, что мутации в этом участке влияют на чувствительность вируса к препаратам. Согласно литературным данным, мутация D581A, расположенная в непосредственной близости от V585M, приводит практически к полной потере 3'-5'-экзонуклеазной корректирующей активности энзима при частичном сохранении полимеразной активности [19]. Потеря или изменение корректирующей активности

приводит к понижению точности синтеза ДНК-полимеразой и, следовательно, к повышению скорости возникновения мутаций.

Мутация N608S находится в консервативном участке С и способствует устойчивости лабораторного штамма ВПГ-1 к АСV и НрАСV [24]. Было показано, что замена L702H в консервативном участке II ДНК-полимеразы ВПГ-1 вызывает резистентность вируса к ацикловиру и сохранению чувствительности или незначительной резистентности по отношению к пенцикловиру и ганцикловиру. Замена гидрофобного лейцина 702 на пролин может приводить к изменению конформации β-листа в домене ладони, участвующего в координировании ионов магния и трифосфатного участка в активном центре энзима [30]. Аналогичный эффект вызывает мутация F716L, поскольку она располагается рядом с аминокислотным остатком D717, участвующим в координации ионов магния. При замене гидрофобного валина 715 на более полярный метионин происходит потеря чувствительности вируса к ацикловиру [31], а замена соседнего гидрофобного фенилаланина 716 на полярный лизин также оказывает сильное влияние на чувствительность энзима к этому препарату [27].

Согласно кристаллографическим данным [8], мутация M880T, расположенная достаточно близко от каталитической триады (D717, D886, D888) и участка связывания фосфатного остатка нуклеозидтрифосфата и ионов магния, может создать стерические препятствия для связывания остатков фосфата и обусловить понижение чувствительности вируса как к аналогам нуклеозидов, так и к РФА.

По данным литературы [32], замена N815S приводит к устойчивости штамма к ацикловиру и его аналогам. Согласно кристаллографическим данным (22), боковая



**Рис. 6.** Расположение аминокислотных замен из разных клинических изолятов относительно консервативных участков и функциональных доменов ДНК-полимеразы ВПГ-1

цепь N815 находится напротив основания нуклеотида, входящего в активный центр энзима. Компьютерное моделирование позволяет предположить, что боковая цепь мутантного остатка S815 имеет пространственную ориентацию, отличную от таковой остатка N815 исходного штамма. Мутантная по этому остатку полимеразы не встраивает АСVMP в растущую цепь ДНК [33].

Мы проанализировали мутации в тимидинкиназе и ДНК-полимеразе четырех клинически изолированных штаммов вируса герпеса, резистентных к ацикловиру (Avd, Che, Tot, Sha), и показали, что большинство мутаций, обуславливающих резистентность, совпадают с уже описанными в литературе [27].

Однако в изоляте Che впервые были обнаружены аминокислотные замены в ДНК-полимеразе I159M и E545D, которые находятся в 3→5 экзонуклеазном домене и могут влиять на активность энзима. Большинство мутаций в ДНК-полимеразе, найденных в штамме Sha, также располагаются в экзонуклеазном центре, что обычно приводит к снижению корректирующей активности и обуславливает резистентность вируса к АСV. Таким образом, резистентность и клинических, и лабораторных штаммов

объясняется мутациями как в ДНК-полимеразе, так и тимидинкиназе вируса герпеса, причем замены одного и того же аминокислотного остатка на другие аминокислотные остатки по-разному влияют на чувствительность энзимов к различным антигерпетическим препаратам

Данный обзор не претендует на полное изложение всего объема материала по поиску антигерпетических препаратов. После открытия ацикловира прошло 30 лет, за это время появилось много эффективных препаратов, достигнуто существенное понимание стратегии поиска препаратов, один из результатов которого — создание депо-форм антигерпетических препаратов. Было опубликовано много обзоров и статей с подробным описанием экспериментальных и клинических исследований (см., например, [33]). Нам хотелось только показать, что изучение вируса герпеса и поиск ингибиторов остается доныне важной проблемой и требует совместных усилий химиков, биологов, фармацевтов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 12-04-00581.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Coen D. M., Schaffer P. A. // Nature reviews. Drug discovery. — 2003. — V. 2. — P. 278–288.
2. Raab-Traub N. // Current Opinion in Virology. — 2012. — V. 2. — P. 453–458.
3. Mesri E. A., Cesarman E., Boshoff C. // Nature Rev. Cancer. — 2010. — V. 10. — P. 707–719.
4. De Clercq E., Fiekd H. J. // British J. Pharmacol. — 2006. — V. 147. — P. 1–11.
5. De Clercq E. // J. Clin. Virol. — 2001. — V. 22. — P. 73–89.
6. Bogani F., Boehmer P. E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — V. 105. — P. 11709–11714.
7. Bogani F., Corredeira I., Fernandez V. et al. // J. Biol. Chem. — 2010. — V. 285. — P. 27664–27672.
8. Liu S., Knafels J. D., Chang J. S. et al. // Ibid. — 2006. — V. 281. — P. 18193–18200.
9. Terrell S. L., Coen D. M. // J. Virol. — 2012. — V. 86. — P. 11057–11065.
10. Dorsky D., Crumpacker C. // Antiviral research. — 1987. — V. 9. — P. 92.
11. Elion G. B., Furman P. A., Fyfe J. A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — V. 74. — P. 5716–5720.
12. Schaeffer H. J., Beauchamp L., de Miranda P. et al. // Nature. — 1978. — V. 272. — P. 583–585.
13. Vadlapudi A. D., Vadlapatla R. K., Earla R. et al. // Pharm. Research. — 2013.
14. Martin J. C., Dvorak C. A., Smee D. F. et al. // J. Med. Chem. — 1983. — V. 26. — P. 759–761.
15. Thust R., Tomicic M., Klocking R. et al. // Cancer gene therapy. — 2000. — V. 7. — P. 107–117.
16. Boyd M. R., Bacon T. H., Sutton D., Cole M. // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 1987. — V. 31. — P. 1238–1242.
17. Oberg B. // Pharm. ther. — 1989. — V. 40. — P. 213–285.
18. Helgstrand E., Eriksson B., Johansson N. G. et al. // Science. — 1978. — V. 201. — P. 819–821.
19. De Clercq E., Andrei G., Snoeck R. et al. // Nucleos., nucleot. nucl. acids. — 2001. — V. 20. — P. 271–285.
20. Ivanov A. V., Andronova V. L., Galegov G. A., Jasko M. V. // Bioorg. Chem. — 2005. — V. 31. — P. 65–72.
21. Коровина А. Н., Ясько М. В., Иванов А. В. и др. // Вестник Моск. ун-та. Серия 2. Химия. — 2008. — Т. 49. — С. 108–111.
22. Karpenko I. L., Jasko M. V., Andronova V. L. et al. // Nucleos., nucleot. nucl. acids. — 2003. — V. 22. — P. 319–328.
23. Skoblov Y. S., Karpenko I. L., Jasko M. V. et al. // Chem. Biol. Drug Des. — 2007. — V. 69. — P. 429–434.

24. Gus'kova A. A., Skoblov M. Y., Korovina A. N. *et al.* // *Ibid.* — 2009. — V. 74. — P. 382–389.
25. Deev S. L., Yasko M. V., Karpenko I. L. *et al.* // *Bioorg. Chem.* — 2010. — V. 38. — P. 265–270.
26. Gilbert C., Bestman-Smith J., Boivin G. // *Drug Resist Updat.* — 2002. — V. 5. — P. 88–114.
27. Korovina A. N., Gus'kova A. A., Skoblov M. *et al.* // *Mol. biol.* — 2010. — V. 44. — P. 488–496.
28. Schnute M. E., Anderson D. J., Brideau R. J. *et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — V. 17. — P. 3349–3353.
29. Hwang Y. T., Smith J. F., Gao L., Hwang C. B. // *Virology.* — 1998. — V. 246. — P. 298–305.
30. Suzutani T., Saijo M., Nagamine M. *et al.* // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — V. 38. — P. 1839–1844.
31. Bestman-Smith J., Boivin G. // *J. Virol.* — 2003. — V. 77. — P. 7820–7829.
32. Matthews J. T., Carroll R. D., Stevens J. T., Haffey M. L. // *Ibid.* — 1989. — V. 63. — P. 4913–4918.
33. Matthews J. T., Terry B. J., Field A. K. // *Antivir. Res.* — 1993. — V. 20. — P. 89–114.

**ПОШУК ІНГІБИТОРІВ РЕПЛІКАЦІЇ  
ВІРУСУ ГЕРПЕСУ:  
30 РОКІВ ПІСЛЯ АЦИКЛОВІРУ**

*Коровіна О. М.  
Куханова М. К.  
Кочетков С. М.*

Інститут молекулярної біології  
ім. В. О. Енгельгардта  
Російської академії наук,  
Москва, Росія

*E-mail: kochet@eimb.ru*

В огляді здійснено аналіз вивчення та застосування різних хімічних сполук як інгібіторів реплікації вірусу герпесу. Проте він не претендує на повний виклад усіх досліджень пошуку активних антигерпетичних препаратів. З часу відкриття першого антигерпетичного препарату — ацикловіру — минуло 30 років. За цей час з'явилося багато активних хімічних сполук, які стали основою для створення антивірусних препаратів, прийшло істотне розуміння стратегії пошуку препаратів, результатом якого, зокрема, було створення депо-форм антигерпетичних препаратів. На підставі великого обсягу опублікованого експериментального матеріалу автори роблять висновки про те, що вивчення вірусу герпесу і пошук інгібіторів його реплікації залишається й досі важливою проблемою і потребує спільних зусиль хіміків, біологів та фармацевтів.

**Ключові слова:** вірус герпесу, противірусні препарати, ацикловір.

**SEARCH OF INHIBITORS OF HERPES  
VIRAL REPLICATION:  
30 YEARS AFTER ACYCLOVIR**

*Korovina A. N.  
Kuhanova M. K.  
Kochetkov S. N.*

Engelhardt Institute of Molecular Biology  
of Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russia

*E-mail: kochet@eimb.ru*

Analysis of study and using of different chemical compounds as inhibitors of herpes virus replication is given in the review. However, it does not apply for full details of all the studies on active antiherpetic drugs finding. It's been over 30 years since the discovery of the first antiherpetic drugs — acyclovir. Meanwhile, lots of active chemical compounds appeared that have been brought to the antiviral drugs. An essential understanding of strategies for finding drugs came in, one of which was establishment of depot forms of antiherpetic drugs. On the basis of the vast published experimental material the authors concluded that the study of the herpes virus and search for inhibitors of its replication is still an important issue and requires the efforts of chemists, biologists, pharmacists.

**Key words:** herpes virus, antiviral drugs acyclovir.