

УДК 578.76-615.322

## ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ПОЛИПРЕНОЛЫ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ ПОДАВЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ РЕПРОДУКЦИИ

© 2022 г. А. В. Санин<sup>1</sup>, \*, А. В. Пронин<sup>1</sup>, А. Н. Наровлянский<sup>1</sup>,  
С. В. Ожерелков<sup>2</sup>, А. М. Седов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ,  
Москва, Россия

<sup>2</sup>Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН,  
Москва, Россия

\*e-mail: saninalex@inbox.ru

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.

После доработки 13.03.2022 г.

Принята к публикации 25.03.2022 г.

Настоящий обзор посвящен полипренилфосфатам (ППФ) (фосфорилированным полипренолам) – уникальному классу природных соединений, обладающих широчайшим спектром биологической активности. Основной упор сделан на их противовирусные свойства, которые изучались в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Полученные результаты легли в основу разработки новых лекарственных препаратов, содержащих ППФ в качестве действующего вещества. Данные препараты, благодаря своей высокой эффективности и безвредности, нашли широкое применение в ветеринарной практике при лечении вирусных заболеваний как мелких домашних, так и сельскохозяйственных животных. Также недавно в России зарегистрирован первый в мире лекарственный препарат на основе ППФ, который может использоваться в составе комплексной терапии хронической рецидивирующей генитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

**Ключевые слова:** полипренилфосфаты, вирусы, Фоспренил, Гамапрен, Фортепрен, Polyprenyl Immunostimulant, противовирусная активность, культуры клеток, ветеринария, терапия, вирус герпеса, генитальный герпес

DOI: 10.31857/S0042132422030073

### ВВЕДЕНИЕ

Полипренолы, или полиизопреноиды – длинноцепочечные изопреноидные спирты, состоящие из 5 и более (до 40) изопреновых звеньев, соединенных по принципу “голова к хвосту”. Они присутствуют в самых разных структурных элементах клетки и играют важнейшую роль в функционировании организма, являясь предшественниками долихолов. Если полипренолы ( $\alpha$ -ненасыщенные изопреноидные спирты) в основном содержатся в листьях многих растений, то долихолы ( $\alpha$ -насыщенные изопреноидные спирты) – неотъемлемый компонент клеток и тканей животных (Sagami et al., 2018). Долихолы образуются в печени и играют ключевую роль в долихилфосфатном цикле – одном из ключевых процессов, происходящих в организме, результатом которого является гликозилирование белков и липидов с образованием клеточных рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, некоторых факторов роста и гормонов. После попадания в организм животных полипренолы преобразуются в доли-

хилфосфат, выполняя роль модулятора долихилфосфатного цикла и процессов гликозилирования (Антипина и др., 2021). Следует отметить, что свободные полипренолы метаболически неактивны, в то время как промежуточными акцепторами сахаров при гликозилировании белков и липидов служат полипренилфосфаты (ППФ) (или фосфорилированные полипренолы). Предшественники полипренолов – фарнезил и геранилгеранилпирофосфат – также необходимы для катализируемого пренилтрансферазами пренилирования важнейших внутриклеточных белков, включая большинство представителей суперсемейства малых ГТФаз, а также гетеротримерные G-белки и ядерные ламины (Jeong et al., 2018). Липофильная пренильная группа облегчает закрепление белков в клеточных мембранах, опосредуя белок-белковые взаимодействия и передачу сигналов. Это объясняет необычайное многообразие физиологических свойств соединений на основе полипренолов: они обладают иммуномодулирующими (Пронин и др., 2002), адъювантными (Пронин и др., 2011), антиоксидантными

(Санин и др., 2017а), противовоспалительными (Ганшина и др., 2011) и иными важными свойствами (Narovlyansky et al., 2018), что делает их привлекательными объектами для разработки терапевтических средств (Наровлянский и др., 2007). Цель данной статьи состоит в том, чтобы проанализировать многочисленные сведения о противовирусной активности этих уникальных соединений.

К настоящему времени в мире известно всего 4 официально зарегистрированных лечебных средства, действующим началом которых являются ППФ: Фоспренил® (ФП) и Фортепрен® (действующее вещество – ППФ из хвои сибирской пихты), а также Гамапрен® (ГП) и Polyprenyl Immunostimulant™ (действующее вещество – морпапренилфосфаты из листьев шелковицы).

Фоспренил® – международное непатентованное название: динатриевая соль фосфата полипренолов. Зарегистрирован в 1995 г. Противовирусный лекарственный препарат с иммуномодулирующими свойствами. Производитель ЗАО “Микро-Плюс”, Россия. Лекарственная форма: раствор для инъекций, содержащий 0.4%-ную динатриевую соль ППФ.

Фортепрен® – зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ 15.12.2021, номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата ЛП-007701-151221, производитель ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (Филиал “Медгамал” ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи” Минздрава России), Москва. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения с концентрацией действующего вещества – натрия полипренилфосфата 4 мг/мл.

Гамапрен® – международное непатентованное название: динатриевая соль фосфата полипренолов. Зарегистрирован в 2008 г. Относится к иммуномодулирующим лекарственным препаратам с противовирусными свойствами. Производитель ООО “ГамаВетФарм”, Россия. Лекарственная форма: стерильный раствор, содержащий в качестве действующего вещества 0.5%-ную динатриевую соль ППФ из листьев шелковицы.

Polyprenyl Immunostimulant™ (полипрениловый иммуностимулятор). Производитель Sass & Sass, Inc., США. Лекарственная форма: раствор ППФ из листьев шелковицы с концентрацией 2 мг/мл.

#### ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ППФ *in vitro*

В исследования были включены инфекции, вызываемые вирусами, относящимися к различным семействам и родам, в число которых входили:

Вирус кори (сем. Paramyxoviridae, род *Morbillivirus*)<sup>1</sup>

Вирус чумы плотоядных (сем. Paramyxoviridae, род *Morbillivirus*)

Вирус эпидемического паротита (сем. Paramyxoviridae, род *Rubulavirus*)

Вирус гриппа А (сем. Orthomyxoviridae, род *Influenzavirus A*)

Вирус ринотрахеита кошек (сем. Herpesviridae, род *Alphaherpesvirus*)

Вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*)

Вирус болезни Ауески (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*)

Вирус везикулярного стоматита (сем. Rhabdoviridae, род *Vesiculovirus*)

Вирус иммунодефицита человека (сем. Retroviridae, род *Lentivirus*)

Вирус гепатита А (сем. Picornaviridae, род *Hepatovirus*)

Вирус энцефаломиелимита мышей Тейлера (сем. Picornaviridae, род *Cardiovirus*)

Вирус гепатита С (сем. Flaviviridae, род *Hepacivirus*)

Вирус желтой лихорадки (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*)

Вирус диареи крупного рогатого скота (сем. Flaviviridae, род *Pestivirus*)

Вирус клещевого энцефалита (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*)

Вирус лейкоза крупного рогатого скота (сем. Retroviridae, род *Oncovirus* типа С)

Вирус инфекционного гепатита собак (сем. Adenoviridae, род *Mastadenovirus*)

В экспериментальном исследовании действия ППФ на вирус кори штамма Ленинград-16 (Л-16) при инфицировании культуры клеток Vero было установлено, что внесение ППФ (Фортепрен) в дозе 200 мкг/мл приводило к снижению ЦПД (цитопатическое действие) вируса, которое выразилось в образовании характерных многоядерных симпластов (Деева и др., 1998).

Эксперименты по изучению влияния ФП на репродукцию вируса чумы плотоядных (штамм Рокборн) проводили на культуре клеток 4647. После формирования монослоя в культуру вносили вирус и после 2-часовой инкубации наносили агаровое покрытие с добавлением ФП в различных концентрациях. В результате установлено, что ФП в концентрации 200 мкг/мл оказывает выраженный антивирусный эффект, проявляющийся в снижении инфекционного титра вируса на 2.3 lg БОЕ/мл.

<sup>1</sup> Таксономическую принадлежность вирусов определяли по: Virus taxonomy ..., 2012.

Влияние ППФ на репродукцию вируса эпидемического паротита, штамм Ленинград-3 (Л-3), проводили на культуре клеток Vero. Титр вируса определяли по степени торможения гемадсорбции к зараженным клеткам эритроцитов курицы и выражали в ГАД<sub>E50</sub> (50% гемадсорбирующих единиц). Установлено, что ФП вызывал значительное снижение интенсивности процесса гемадсорбции.

Противовирусную эффективность ФП по отношению к вирусу гриппа А изучали на культуре клеток эмбриональных куриных фибробластов (КФ). Использовали аллантоисный вариант вируса гриппа типа А, штамм WSN серотипа H1N1 при различной множественности инфекции. Исходный титр вируса равнялся  $4 \times 10^5$  БОЕ/мл. Внесение 200 мкг/мл ФП в культуру после 1-часового контакта клеток с вирусом приводило к 80%-ной защите клеточного пласта при использовании  $1 (5 \times 10^2 \text{ БОЕ/кл.})$  и 10 заражающих доз вируса. Предварительная обработка вируса ФП в течение 1 ч усиливала защитный эффект препарата. Он составлял 100% при 1 и 10 дозах и 80% при 100 дозах вируса. 100%-ная защита достигалась и при предварительной обработке клеток ФП в течение 1 ч до внесения вируса (Пронин и др., 2005). Сходные результаты были получены при изучении противовирусной активности препаратов ППФ по отношению к высокопатогенным штаммам вируса гриппа птиц А (H5N1), выделенным от умершей домашней курицы в Новосибирской обл. во время эпизоотии в июле 2005 г. Штамм вируса гриппа оказался высокопатогенным для культур клеток почки эмбриона свиньи (линия клеток СПЭВ), инфекция в которых сопровождалась развитием интенсивного ЦПД. Установлено, что ФП и ГП подавляли инфекционную активность вируса в клетках СПЭВ, инфицированных вирусом в дозах 10.0 и 100.0 ТЦД<sub>50</sub>/мл (тканевая цитопатогенная доза вируса), в течение 48 ч после заражения клеток (срок наблюдения). Максимальная противовирусная активность препаратов ФП и ГП проявлялась при обработке культур клеток СПЭВ за 1 ч до заражения и в момент заражения клеток вирусом гриппа А птиц в дозе 10 ТЦД<sub>50</sub>/мл (Пронин и др., 2006; Санин и др., 2017б).

При изучении воздействия препаратов ППФ на репродукцию вируса ринотрахеита кошек, штамм Гранд, чувствительную культуру клеток CRFK (культура клеток почки кошки CRFK, Crandell Feline Kidney cell line) заражали вирусом с множественностью заражения 5–10 БОЕ/кл. С помощью метода гель-электрофореза показано, что ФП и ГП в дозе 200 мкг/мл подавляли накопление вирусных белков в этой культуре клеток (Санин и др., 2015). При титровании вируса ринотрахеита крупного рогатого скота (вирус герпеса

1-го типа), штамм 4016, на культуре клеток Таурус-1 титр вируса под действием ФП (200 мкг/мл) снижался в 100 раз (на 2 lg ЦПД<sub>50</sub>/мл) по сравнению с титром вируса в контроле. Аналогичный результат получали при внесении ГП в дозе 100 мкг/мл в культуру клеток легких эмбрионов коров (ЛЭК). При этом наблюдали также торможение развития ЦПД вируса (Ожерелков и др., 2001). Также ФП подавлял репродукцию вируса ринотрахеита крупного рогатого скота на 3–4 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл (Глотов и др., 2004).

Эксперименты по изучению *in vitro* противовирусной активности ППФ по отношению к вирусу болезни Ауески (штамм ГНКИ) проводили на чувствительной культуре клеток КФ в присутствии ГП (200 мкг/мл). При этом наблюдали подавление репродукции вируса на 2.25 lg ЦПД<sub>50</sub>/мл (Санин и др., 2018а).

При изучении влияния ППФ на репродукцию вируса везикулярного стоматита (сем. Rhabdoviridae, род *Vesiculovirus*) в культуре клеток фибробластов человека (линии М-21, М-27) было установлено, что ФП в концентрации 200 мкг/мл существенно подавляет инфекционные титры вируса.

В экспериментах по исследованию влияния ППФ на вирус иммунодефицита человека использовали перmissive для репродукции ВИЧ-1 линию человеческих CD4-клеток МТ4. В зараженные ВИЧ-1 культуры добавляли ФП, или конъюгат ППФ с азидотимидином (АЗТ) ППФ-АЗТ или АЗТ (в качестве положительного контроля) в концентрациях 10, 25, 50, 100 и 200 мкг/мл. Результаты оценивали по числу антиген-позитивных клеток и степени ингибиции репродукции ВИЧ-1. В результате установлено, что ФП *in vitro* обладает дозозависимым ингибирующим действием в отношении ВИЧ-1. В концентрации ППФ 100 и 200 мкг/мл отмечено снижение количества антиген-позитивных клеток до 5% (при 50% в контроле). При этом степень ингибиции репродукции ВИЧ-1 составила 90% (при нулевом значении в контроле). При использовании конъюгата ППФ-АЗТ с молярным соотношением ППФ : АЗТ 9 : 1 показана, как и в положительном контроле, 100%-ная степень ингибиции вируса ВИЧ-1 в отношении permissive для репродукции ВИЧ-1 линии человеческих CD4-клеток МТ4 во всех использованных концентрациях ППФ (Danilov et al., 1997).

При изучении влияния ППФ на репродукцию вируса гепатита А (сем. Picornaviridae, род *Hepatitis virus*) использовали монослойную культуру FRhK-4, которую заражали суспензией вируса гепатита А и инкубировали в течение 24 сут при 37°C с еженедельной сменой среды поддержания. Содержание антигена ВГА определяли в клеточных лизатах на 7-е и 24-е сут после инфицирования твердофазным иммуноферментным методом. Установлено подавление продукции антиге-

нов ВГА при внесении ФП за час до заражения культур клеток и одновременно с заражением через 7 и 24 сут соответственно (Danilov et al., 1997).

В опытах по изучению влияния ППФ на репродукцию вируса энцефаломиелита мышей Тейлера (сем. Picornaviridae, род *Cardiovirus*) в клетках ВНК-21 и Р388 было установлено, что ГП в дозе 50 и 100 мкг/мл подавлял размножение вируса, оцениваемое по подавлению созревания структурного белка VP3 (в 2–3 раза) в обеих исследованных культурах клеток (Кожевникова и др., 2007).

Противовирусное действие ППФ также изучали при экспериментальной модели инфекции, вызванной вирусом гепатита С (сем. Flaviviridae, род *Hepacivirus*) в культуре клеток СПЭВ. Использовали цитопатогенный вариант вируса, выделенный из сыворотки крови хронически инфицированной больной. Установлено, что ФП обладает противовирусными свойствами в случае его добавления в культуры клеток сразу же после их заражения ВГС. Под действием ППФ титры ВГС снижались на 3.0 lg (доза ППФ 60 мкг) и на 1.9 lg (доза ППФ 30 мкг). Положительный эффект был получен также в случае профилактического применения ППФ (Наровлянский и др., 2012).

При оценке действия ППФ на репродукцию другого представителя сем. Flaviviridae, вируса желтой лихорадки в культуре клеток PS (клетки почек плода свиньи) было установлено, что как ФП, так и ГП в дозах 100 мкг/мл снижают инфекционный титр вируса на 1.9–2.3 lg БОЕ<sub>50</sub>/мл (Ожерелков и др., 2017а).

Сходные данные получены под действием препаратов ППФ в отношении еще двух флавирусов: вируса диареи крупного рогатого скота, ВД КРС (сем. Flaviviridae, род *Pestivirus*) и вируса клещевого энцефалита (сем. Flaviviridae, род *Flavivirus*). ФП вызывал статистически достоверное снижение титра ВД КРС в клеточных культурах MDBK и КСТ, причем его противовирусная эффективность значительно превосходила вирулицидную активность препаратов рибавирин, анандин, полипренол, эраконд и гумитон (Глотов и др., 2004; Глотова и др., 2005). Важно, что культивирование ВД КРС в присутствии нефосфорилированных полипренолов приводило к накоплению его в культуральной жидкости в том же количестве, что и в контроле, что свидетельствует о том, что фосфорилирование полипренолов усиливает их противовирусную эффективность на несколько порядков (Сергеев и др., 2004).

ФП и ГП в дозе 200 мкг/мл подавляли способность ВД КРС размножаться в культуре клеток КСТ в 30–80 раз по сравнению с контролем. При

этом наблюдали замедление проявления ЦПД вируса на 24 и 48 ч по сравнению с контролем. (Ожерелков и др., 2017а). Влияние ГП на динамику накопления вирусных белков оценивали в реакции преципитации. Установлено, что ГП на ранних сроках существенно подавляет накопление белков ВД КРС в культуре клеток КСТ (Санин и др., 2018б). При оценке *in vitro* противовирусного действия ППФ в отношении вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) вирус (штамм Софьин) использовали в виде суспензии мозга заболевших мышей-сосунков, зараженных интрацеребрально. Опыты ставили на культуре клеток СПЭВ и человеческой моноцитарной культуре моноцитов J-96. В результате было установлено, что ФП и ГП вызывали снижение титра ВКЭ с 8.5 до 5.8–6.1 lg БОЕ/мл. Также наблюдали уменьшение вирусного ЦПД в 2.3–2.5 раза и уменьшение выхода зрелых вирионов из зараженных клеток с  $6.4 \times 10^8$  до  $1.2 \times 10^7$  БОЕ. Отмечено снижение содержания белка Е с 0.69 до 0.07 мкг/мл (Ожерелков и др., 2000, 2017а; Годунов, 2006).

При изучении действия ППФ на репродукцию вируса лейкоза крупного рогатого скота (сем. Retroviridae, род *Oncovirus* типа С) использовали индикаторную систему СС81 (перевиваемая линия почек кошек, трансформированная вирусом мышинной саркомы). Оценку репродукции вируса проводили по числу синцитиев, образуемых в клетках под действием вируса. Установлено, что внесение ФП (200–500 мкг/мл) приводит к снижению инфекционного титра вируса на 56.3% (Danilov et al., 1997).

Вирус инфекционного гепатита собак (сем. Adenoviridae, род *Mastadenovirus*) 1-го типа культивировали в клетках линии МДСК (перевиваемые почки собак). Под действием ФП (200 мкг/мл) выявлено подавление репродукции вируса (Danilov et al., 1997).

Таким образом, в экспериментальных моделях вирусных инфекций *in vitro* показано (табл. 1), что препараты на основе ППФ проявляют противовирусную активность по отношению как к ДНК-содержащим (вирус болезни Ауески, вирус ринотрахеита кошек, вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота), так и РНК-содержащим оболочечным вирусам (вирус чумы плотоядных, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус диареи крупного рогатого скота, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус везикулярного стоматита, вирус желтой лихорадки, вирус клещевого энцефалита), а также подавляют репликацию безоболочечных аденовирусов (аденовирус собак типа 1) и пикорнавирусов (гепатит А, вирус энцефаломиелита мышей Тейлера).

**Таблица 1.** Противовирусная эффективность препаратов на основе ППФ *in vitro*

Вирус	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Вирус кори (сем. Paramyxoviridae, род <i>Morbillivirus</i> )	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение ЦПД вируса на клетку
Вирус чумы плотоядных (сем. Paramyxoviridae, род <i>Morbillivirus</i> ), штамм Рокборн	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение инфекционного титра на 2.3 lg в культуре клеток 4647
Вирус эпидемического паротита (сем. Paramyxoviridae, род <i>Rubalavirus</i> )	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Уменьшение степени поражения зараженных вирусом клеток и снижение инфекционного титра вируса
Вирус гриппа А (сем. Orthomyxoviridae, род <i>Influenzavirus A</i> )	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Подавление ЦПД вируса, защита клеточного монослоя
Вирус гриппа А птиц серотип H5N1 (сем. Orthomyxoviridae, род <i>Influenzavirus A</i> )	РНК	+	ФП, ГП, 200 мкг/мл	Полное подавление ЦПД вируса при введении за 1 ч до заражения клеток СПЭВ вирусом в дозе 10–100 ТЦД <sub>50</sub>
Вирус ринотрахеита кошек (сем. Herpesviridae, род <i>Alphaherpesvirus</i> ), штамм Гранд	ДНК	+	ФП, 200 мкг/мл ГП, 200 мкг/мл	Подавление накопления вирусных белков в чувствительной культуре клеток CFRK
Вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота (сем. Herpesviridae, род <i>Varicellovirus</i> ), штамм 4016	ДНК	+	ГП, 100–200 мкг/мл ФП, 200 мкг/мл	Подавление репродукции вируса в культуре клеток ЛЭК, снижение инфекционного титра на 2.0 lg Подавление созревания вирусных белков в культуре клеток Таурус
Вирус болезни Ауески (сем. Herpesviridae, род <i>Varicellovirus</i> ), штамм ГНКИ	ДНК	+	ГП, 200 мкг/мл	Подавление репродукции вируса на 2.25 lg ЦПД <sub>50</sub> /мл
Вирус везикулярного стоматита (сем. Rhabdoviridae, род <i>Vesiculovirus</i> ), штамм Индиана	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение ЦПД вируса на клетку и инфекционного титра
Вирус иммунодефицита человека (сем. Retroviridae, род <i>Lentivirus</i> )	РНК	+	ФП, 200 мкг/мл	Снижение количества антиген-позитивных клеток до 5% (при 50% в контроле). Подавление репродукции ВИЧ-1 в клетках MT4 на 90%
Вирус гепатита А (сем. Picornaviridae, род <i>Hepatovirus</i> )	РНК	–	ФП, 100–200 мкг/мл	Ингибирование продукции антигенов ВГА при внесении ФП за час до заражения культур клеток и одновременно с заражением

Таблица 1. Окончание

Вирус	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Вирус энцефаломиелита мышей Тейлера (сем. Picornaviridae, род <i>Cardiovirus</i> ), штамм GDVII	РНК	–	ГП, 50–100 мкг/мл	Подавление репродукции вируса и накопления белка VP3 в культурах клеток ВНК-21 и P388D1
Вирус гепатита С (сем. Flaviviridae, род <i>Hepacivirus</i> )	РНК	+	ФП, 30–60 мкг/мл	Снижение титров ВГС на 3.0–3.5 lg ТЦД <sub>50</sub> при внесении ППФ сразу же после заражения клеток или за 24 ч до их заражения
Вирус желтой лихорадки (сем. Flaviviridae, род <i>Flavivirus</i> )	РНК	+	ФП, ГП, 100 мкг/мл	Подавление репродукции ВЖЛ в культуре клеток PS (снижения на 1.9–2.3 lg БОЕ <sub>50</sub> /мл)
Вирус диареи крупного рогатого скота (сем. Flaviviridae, род <i>Pestivirus</i> )	РНК	+	ГП, 200 мкг/мл ФП, 200 мкг/мл	Подавление размножения вируса в культуре клеток КСТ на 1.8 lg. Замедление проявления ЦПД вируса на 24–48 ч
Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) (сем. Flaviviridae, род <i>Flavivirus</i> )	РНК	+	ФП, 400 мкг/мл ГП, 400 мкг/мл	Снижение титра ВКЭ с 8.5 до 5.8 lg БОЕ/мл. Снижение ЦПД ВКЭ на клетку в 2.3–2.5 раза. Уменьшение выхода зрелых вирионов с $6.4 \times 10^8$ до $1.2 \times 10^7$ БОЕ. Снижение содержания белка Е с 0.69 до 0.07 мкг/мл
Вирус лейкоза крупного рогатого скота (сем. Retroviridae, род онковирус типа С)	РНК	+	ФП, 200–500 мкг/мл	Снижение инфекционного титра вируса на 0.8–1.75 lg в культуре клеток СС81
Вирус инфекционного гепатита собак (сем. Adenoviridae, род <i>Mastadenovirus</i> )	ДНК	–	ФП, 200 мкг/мл	Снижение инфекционного титра вируса

Примечание: НК – нуклеиновая кислота; ЦПД – цитопатогенное действие (отношение числа деструктурированных клеток к числу выживших); БОЕ – бляшкообразующая единица (наименьшее количество вируса, способное вызвать образование одной негативной колонии (бляшки)); ТЦД<sub>50</sub> – тканевая цитопатогенная доза вируса, вызывающая гибель 50% клеток моно-слоя.

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ППФ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *in vivo***

Противовирусную активность препаратов на основе ППФ изучали при инфекциях, вызванных следующими вирусами:

Вирус гепатита мышей (сем. Coronaviridae, род *Betacoronavirus*)

Вирус западного энцефалита лошадей (альфа-вирусная инфекция) (сем. Togaviridae, род *Alphavirus*)

Вирус герпеса простого типа 1 (сем. Herpesviridae, род *Simplexvirus*)

Вирус герпеса простого типа 2 (сем. Herpesviridae, род *Simplexvirus*)

Вирус болезни Ауески (сем. Herpesviridae, род *Varicellovirus*)

Вирус ринотрахеита кошек (сем. Herpesviridae, род *Alphaherpesvirus*)

Цитомегаловирус (сем. Herpesviridae, подсем. *Betaherpesvirinae*)

Вирус панлейкопении кошек (сем. Parvoviridae, род *Parvovirus*)

Вирус эктромелии мышей (сем. Poxviridae, род *Orthopoxvirus*)

Калицивирус кошек (сем. *Caliciviridae*, род *Vesivirus*)

Вирус бешенства (сем. *Rhabdoviridae*, род *Lissavirus*)

Вирус клещевого энцефалита (сем. *Flaviviridae*, род *Flavivirus*)

Вирус гриппа А (сем. *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus A*)

Противовирусную эффективность ППФ оценивали на экспериментальной модели коронавирусной инфекции, вызванной у мышей вирусом гепатита мышей (штамм Мещерина). Мышей заражали внутрибрюшинно (в/б) в дозе 10 LD<sub>50</sub>, или перорально (п/о) в дозе 100 LD<sub>50</sub>. ФП в дозе 200 мкг вводили внутримышечно (в/м) или п/о ежедневно в течение двух недель. В результате достигнуто повышение выживаемости мышей на 40–60% (Narovlyansky et al., 2018).

При альфавирусной инфекции, вызванной у мышей вирусом западного энцефалита лошадей (штамм Калифорния) в дозе 10 ЛД<sub>50</sub>/0.1 мл, установлено, что введение ФП подкожно (п/к) или в/б в дозах 10–100 мкг/мышь по лечебно-профилактической или лечебной схемам повышало защиту мышей на 40–50% и продлеvalo СПЖ (средняя продолжительность жизни) на 4–5 сут (Narovlyansky et al., 2018).

На экспериментальной модели летального герпетического менингоэнцефалита мышей массой 7–8 г, вызванного интрацеребральным введением 0.03 мл материала, содержащего 10 ЛД<sub>50</sub> вируса герпеса простого (ВПГ-1 штамм Л2), введение ГП по лечебно-профилактической схеме (п/к 400 мкг/мышь) обеспечивало защиту 47% мышей и продлеvalo СПЖ до 7.8 сут (при 5.9 сут в контроле). При лечебной схеме введения летальность снижалась с 84 до 61%, а СПЖ возрастала до 6–8 сут при 4.5 сут в контроле (Narovlyansky et al., 2014; Санин и др., 2018е).

На модели генитального герпеса самцов морских свинок, инфицированных вирусом герпеса 2-го типа, Фортепреп (ФТП) при введении в/м в дозе 4 мг/кг веса оказывал выраженный статистически достоверный ( $p < 0.01$ ) противовирусный эффект. Максимальный терапевтический эффект ФТП (39.4%) отмечен на пятый день после заражения. Средняя продолжительность заболевания сокращалась на 4.3 сут по сравнению с контролем (Narovlyansky et al., 2015б).

Исследование влияния ГП на течение инфекции, вызванной вирусом ринотрахеита, проводили на беспородных разнополых котят в возрасте от 1.5 до 3.5 месяцев. Заражение проводили в дозе 0.5–1.0 мл (активность вируса 6.0 ТЦД<sub>50</sub>/мл). С момента появления клинических признаков заболевания проводили лечение ГП перорально в дозе 0.3–0.7 мл. Клиническое выздоровление на-

ступило на 3–8-е сут (исчезновение язв, снижение обезвоживания, повышение активности, улучшение состояния шерсти), тогда как в контрольной группе выздоровление фиксировали на 22–30-е сут (Narovlyansky et al., 2005).

При экспериментальной летальной инфекции кроликов, инфицированных вирусом болезни Ауески (ВБА), введение ГП снижало летальность на 33%, при этом СПЖ увеличивалась с 5.3 сут в контроле до 11.8 сут. Заражение кроликов ВБА, разведенным на ГП, с последующим лечением ГП приводило к повышению выживаемости животных до 90%, что может свидетельствовать о наличии у ГП вирулицидного действия по отношению к ВБА (Narovlyansky et al., 2005).

На экспериментальной модели обезьян макака резус, у которых выявлены антитела к цитомегаловирусу, введение ФП в дозе 0.25 мл приводило к повышению уровня продукции интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), важного показателя состояния противовирусного иммунитета (Карал-оглы и др., 2007).

Противовирусную активность ППФ в отношении флавивирусной инфекции изучали на экспериментальной модели у сирийских хомячков 4–5-недельного возраста, которых заражали подкожно вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ) штамм В-383 в дозе 10<sup>3</sup> LD<sub>50</sub>/1.0 мл. На 6–7-е сут после заражения, на фоне развитой клинической картины заболевания, хомячкам вводили ФП в/м по 0.5–1.0 мг. В контрольной группе хомячков, зараженных ВКЭ, 100% животных погибали через 7–8 сут после заражения, что соответствует нормальному течению острой инфекции. В группе хомячков, получивших ФП, гибель животных наступила лишь на 18-е сут после заражения. Ежедневные инъекции ФП животным, находящимся в крайне тяжелом состоянии, позволяли поддерживать их жизнь на протяжении эксперимента (Narovlyansky et al., 2018).

При экспериментальных инфекциях мышей, вызванных ВКЭ (штаммы Абсеттарова и Софьин), введение ФП или ГП приводило к значимому снижению летальности мышей и увеличению СПЖ мышей в 2–2.5 раза (Васильев и др., 2008; Ожерелков и др., 2017а). При этом отмечена стимуляция ранней продукции цитокинов ИФН- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-12 (Кожевникова и др., 2008; Санин и др., 2018д).

Противовирусную эффективность ФП также изучали при летальной инфекции у мышей, вызванной вирусом гриппа типа А серотипа H1N1, штамм WSN. Использовали две схемы: профилактическую, с однократным введением ФП в дозе 5 мкг/мышь в момент заражения, и лечебную, с введением ФП через 1 сут после заражения. Использование профилактической схемы привело к снижению летальности на 61.5% и увеличению СПЖ на 4.5 сут при внутримышечном введении.

При лечебной схеме было отмечено снижение летальности на 50% и увеличение СПЖ на 3.7 сут. Сходные результаты были получены на мышах при интраназальном введении вируса гриппа А штамма А/СН1 2/68 (Григорьева, 2004; Пронин и др., 2005).

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ППФ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

Все препараты, действующими веществами которых являются ППФ, обладают подтвержденной противовирусной эффективностью (Деева и др., 1998; Ожерелков и др., 2001; Наровлянский и др., 2012), что нашло применение в ветеринарной практике при лечении вирусных заболеваний как мелких домашних, так и сельскохозяйственных животных (Санин и др., 2011б). В РФ давно и успешно применяют два препарата на основе ППФ: ФП и ГП.

ФП уже более 25 лет используют для профилактики и лечения вирусных инфекций собак (чума плотоядных, инфекционный гепатит, парвовирусный энтерит, аденовириозы, папилломатоз, болезнь Ауески, инфекционный трахеобронхит и др.), кошек (панлейкопения, герпетический ринотрахеит, калицивироз, коронавирусные инфекции и др.) и других мелких домашних животных (Деева и др., 1998; Наровлянский и др., 2005; Санин, 2005; Санин и др., 2008, 2015; Савойская и др., 2008; Переслегина и др., 2013; Руднева и др., 2016; Савойская, Кожевникова, 2019). Также препарат широко применяют в сельскохозяйственной практике (Деева и др., 1998; Санин и др., 2011б). ГП применяют главным образом при лечении вирусных заболеваний у кошек (Санин и др., 2009, 2018в).

#### ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ППФ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

В последние годы, в связи с повышением качества вакцин и повсеместно распространенной, практически поголовной вакцинацией собак против наиболее значимых вирусных инфекций (бешенство, чума плотоядных, инфекционный гепатит, парвовирусный энтерит), заболеваемость домашних собак резко сократилась (Шуляк, 2004; Полозюк, Сергеев, 2021; Schultz, 2006). Тем не менее, как при отдельных случаях вирусных инфекций, например, при чуме плотоядных (Глазунов, Корнева, 2016), при парвовирусном энтерите (Петракова, 2018; Кошляк, Канкалова, 2022), при синдроме “вольерного кашля” (Усикова, Рачихина, 2019), а также при вспышках заболеваний в питомниках ФП по-прежнему успешно применяют как средство этиотропной терапии в

составе комплексной схемы лечения (Савойская, Кожевникова, 2019; Dmytryshyn, 2012). Кроме того, ФП успешно применяют в качестве адьюванта для вакцин (Кожевникова и др., 2006), способствующего как увеличению титра специфических антител, так и повышению напряженности иммунитета (Пронин и др., 2011; Ожерелков и др., 2012). В экспериментальных условиях адьювантные свойства ФП были выявлены при сочетанном применении с вакцинами против клещевого энцефалита, парвовирусного энтерита и бешенства (Ожерелков и др., 2017б; Ожерелков, Кожевникова, 2020), гепатита С (Онищук и др., 2017; Masalova et al., 2018). Также адьювантная активность ФП была продемонстрирована при иммунизации собак против бешенства (Ожерелков, 2018). При вакцинации собак против бешенства с использованием различных вакцин с антирабическим компонентом (Мультикан-8, Нобивак-DHPPII+R и Эурикан-DHPPI2-LR) в сочетании с ФП выявлено как повышение уровня защитных антител против вируса бешенства через 21 и 51 сут после вакцинации, так и улучшение клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности (Гулюкин и др., 2013).

В последние годы отмечен рост заболеваемости домашних собак вирусным папилломатозом ротовой полости. Хотя папилломы относятся к доброкачественным новообразованиям, поиск эффективных терапевтических средств по-прежнему актуален. Это связано с тем, что данная инфекция может протекать в латентной форме, ввиду чего носитель вирусов представляет угрозу для других собак. Кроме того, нередки случаи, когда папилломы претерпевают злокачественную трансформацию, перерождаясь в чешуйчатоклеточную карциному (Calvert, 1990). ФП проявил высокую терапевтическую эффективность при данном заболевании, как при начальной стадии формирования папиллом (Гордеева и др., 2008), так и в случаях хронического папилломатоза (Руднева и др., 2016; Околелова, Бобина, 2020). В случаях аденовирусных инфекций и парагриппа у собак также успешно зарекомендовал себя ГП, применение которого снижало тяжесть заболевания и сокращало сроки заболевания (Савойская и др., 2008).

ППФ успешно применяют при лечении вирусных заболеваний у домашних кошек — панлейкопении, калицивироза, ринотрахеита и коронавирусных инфекций (Санин и др., 2009). Панлейкопении — острая вирусная инфекция с высокой летальностью, достигающей 90% у котят и 60% — у молодых и взрослых кошек (Kruse et al., 2010). Возбудитель — безоболочечный ДНК-содержащий парвовирус — поражает быстро делящиеся клетки, включая стволовые кроветворные клетки (СКК) костного мозга, ответственные за лимфопоэз (Uzal et al., 2016). В результате развиваются



выраженный иммунодефицит и панлейкопения, которые определяют как тяжесть, так и исход заболевания. При тяжелой форме заболевания на пике лейкопении практически все пролиферирующие элементы в костном мозге могут быть истощены. Численность СКК при этом минимальна, и оставшиеся клетки утрачивают способность компенсировать нехватку зрелых элементов (Uzal et al., 2016). Вот почему важное значение при лечении панлейкопении приобретает доказанная способность препаратов на основе ППФ стимулировать мобилизацию СКК, способствуя их выбросу из частично опустошенного парвовирусами костного мозга в кровяное русло (Санин и др., 2008). Циркулирующие СКК затем целенаправленно попадают в пораженные ткани и органы-мишени, способствуя репопуляции клеточного состава и восстанавливая лимфогемопоз. Повидимому, именно с этим свойством ППФ связана их повышенная по сравнению с другими противовирусными средствами терапевтическая эффективность при панлейкопении. Включение как ФП (Переслегина и др., 2017), так и ГП (Санин и др., 2018в) в схему лечения больных панлейкопенией кошек в контролируемых исследованиях существенно сокращает сроки клинического выздоровления и способствует восстановлению структурно-функциональных показателей крови. Аналогичным образом, использование ГП в комплексной терапии больных ринотрахеитом (Глотова и др., 2008), а также калицивирусной инфекцией (Санин и др., 2018г) кошек ослабляет воспалительную реакцию, сокращает сроки лечения, препятствует активизации вторичной микрофлоры.

Применение препаратов на основе ППФ эффективно и при лечении коронавирусных инфекций у кошек. Так, включение ФП в схему комплексной терапии коронавирусного гастроэнтерита (возбудитель альфакоронавирус 1 – AlphaCoV 1) сокращает сроки клинического выздоровления (Жавнис и др., 2019) и препятствует переходу хронической формы инфекции в острую, практически всегда заканчивающуюся летальным исходом (Савойская и др., 2021). Рецептором коронавируса FECV, вызывающего гастроэнтерит у кошек, служит мембранная металлопротеаза-аланиламинопептидаза, или аминокпептидаза N (APN)/CD13, экспрессия которой у всех типов клеток регулируется Th1-цитокинами и повышается под действием IFN- $\gamma$  и IL-4 (Tani et al., 2000). Немаловажно поэтому наличие у препаратов на основе ППФ иммуномодулирующих (Пронин и др., 2000), противовоспалительных (Ганшина и др., 2011) и антиоксидантных (Санин и др., 2017а) свойств, также обуславливающих клиническую эффективность данных препаратов при вирусных инфекциях. Клиническая эффективность ФП подтверждена и при лечении влажной формы ин-

фекционного перитонита, вызванного коронавирусом FIP (Переслегина и др., 2013; Переслегина, Жавнис, 2019). В свою очередь, ГП эффективен (позволяет добиться длительной ремиссии и улучшения качества жизни) при лечении сухой формы инфекционного перитонита кошек (Фурман и др., 2010). Другой препарат на основе ППФ – Polyrenyl Immunostimulant, разработанный в США, так же продлевал ремиссию у кошек при терапии сухой (неэкссудативной) формы FIP (Legendre et al., 2017). Для данного заболевания характерен феномен антителозависимого усиления вирусной инфекции (Takano et al., 2008). Аналогичное явление свойственно и для ряда других, в частности, флавивирусных инфекций (Ожерелков и др., 2008), при которых показана терапевтическая эффективность ФП и ГП (Кожевникова и др., 2008, Ожерелков и др., 2017а).

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ППФ В ПРАКТИКЕ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА У ПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ

ФП применяют для лечения и профилактики вирусных инфекций у продуктивных животных и птицы (Санин и др., 2011б). В птицеводстве ФП используют на всех стадиях онтогенеза: при обработке яиц в инкубаторе, для цыплят и для взрослых особей (Санин и др., 2011в). Применение ФП цыплятам аэрозольным методом привело к снижению заболеваемости и падежа от заболеваний с “респираторным синдромом” (Дементьева и др., 2007). У цыплят выпаивание ФП снижает заболеваемость и повышает естественную резистентность (Головешенко и др., 2002; Тюрина и др., 2006). У бройлеров ФП используют при вакцинации против болезни Ньюкасла, инфекционного бронхита птиц (возбудитель – гаммакоронавирус ACoV), и инфекционной бурсальной болезни (Головешенко и др., 2002; Кушнирук и др., 2005). Также имеются веские экспериментальные основания рекомендовать ФП для профилактики птичьего гриппа (Пронин и др., 2005, 2006). В свиноводстве ФП использовали для профилактики и даже возможной терапии трансмиссивного гастроэнтерита (Деева и др., 2004). Применение ФП в качестве адъюванта свиноматкам и поросятам вместе с вакцинами против европейской чумы свиней и болезни Ауески приводило к повышению титров антител в 2–4 раза и снижению заболеваемости на 42% (Пронин, 2005).

У телят со смешанной инфекцией, вызванной вирусом инфекционного ринотрахеита, аденовирусной диареи и парагриппа-3, применение ФП позволило понизить смертность на 15.6%, а сроки лечения сократить на 3 дня (Красота и др., 2011). В исследовании на телятах с диареей, у которых выявили ротавирус, коронавирусы и вирус

диареи крупного рогатого скота, применение ФП способствовало снижению смертности на 13.3% (Деева и др., 2005). Использование ФП в составе комплексной терапии телят с ротавирусной инфекцией также уменьшало смертность и сокращало сроки лечения, а также предотвращало потерю живой массы тела (Авакянц и др., 2002). ФП также рекомендуют к применению при вирусном папилломатозе крупного рогатого скота, возбудителем которого является BPV – Bovine papillomavirus (Электронный ресурс: <https://fermer.ru/forum/veterinariya-kr/s/164503>).

При вакцинации коров против парагриппа, инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи применение ФП как адъюванта способствовало увеличению титров антител в 2–4 раза по сравнению с контролем (Пронин, 2005). У ягнят применение ФП приводило к сокращению сроков лечения животных от респираторных вирусных инфекций на 2–3 дня и повышало сохранность (Мурзалиев, Зайцева, 2017). У лошадей ФП эффективен для лечения вирусного артериита и гриппа – применение препарата облегчало течение заболеваний и сокращало сроки лечения более чем в 2 раза. При вакцинации лошадей против лептоспироза и гриппа с использованием ФП в качестве адъюванта наблюдали увеличение титров антител и снижение частоты поствакцинальных осложнений с 20 до 3% (Зайцева и др., 2006). Сообщается также, что ФП эффективен при лечении инфекционного стоматита кроликов, вызванного фильтрующимся вирусом (Асадуллина, 2008). У норок, инфицированных вирусом алеутской болезни (сем. Parvoviridae, род *Amdoparvovirus*) применение ФП способствовало повышению естественной резистентности и сохранности молодняка (Беспалова и др., 2007; Ростроса и др., 2019).

В пчеловодстве ФП применяли при инфекциях медоносных пчел, вызванных вирусом острого паралича пчел (РНК-содержащий вирус, вызывающий массовую гибель пчел) и нитевидного вируса (единственного вируса пчел, содержащего ДНК, относящегося к сем. Dicistroviridae, роду *Cripavirus*), который вызывает гибель личинок, куколок и взрослых пчел. Пчелы в качестве терапии получали сахарный сироп, содержащий ФП в количестве 0.1 мг/мл. В результате достигнуто значительное (на 46.8%) увеличение продолжительности жизни пчел (Батуев и др., 2003).

#### ПРИМЕНЕНИЕ ППФ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В МЕДИЦИНЕ

К настоящему времени в медицине зарегистрирован единственный лекарственный препарат на основе ППФ – Фортепрен® (ФТП), который относится к фармакотерапевтической группе противовирусных средств (Наровлянский и др.,

2008). Известен также лекарственный препарат Ропрен®, но в отличие от ФТП, его действующим веществом служат нефосфорилированные полипренолы.

Основным показанием к применению ФТП является терапия хронической рецидивирующей генитальной инфекции (ХРГВИ), вызванной вирусом простого герпеса, с целью увеличения продолжительности ремиссии и снижения выраженности симптомов рецидива в межрецидивный период у взрослых (Ershov et al., 2017).

Клинические исследования ФТП были проведены на 80 пациентах с подтвержденным диагнозом ХРГВИ генитальной локализации, вызванной ВПГ, соответствующих критериям включения и отобраным в процессе скрининга (Седов и др., 2015).

В результате было установлено, что в группе пациентов, получавших ФТП, межрецидивный период за все время исследования статистически значимо увеличился с  $29.36 \pm 2.16$  до  $42.98 \pm 3.29$  сут. В то время как в контрольной группе данный показатель не изменился. Также у пациентов, получавших ФТП, выявили статистически достоверное сокращение частоты рецидивов ХРГВИ с  $3.03 \pm 0.02$  до начала лечения до  $1.94 \pm 0.19$  во время лечения при отсутствии снижения частоты рецидивов в контроле (Наровлянский и др., 2015а).

Кроме того, у 64% пациентов, получавших ФТП, по окончании клинического исследования значимо повысился уровень лейкоцитарного вирус-индуцированного интерферона, тогда как в контрольной группе приросты титров интерферона не наблюдались (Пронин et al., 2016).

ФТП может использоваться в составе комплексной терапии хронической рецидивирующей генитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (*Herpes simplex*) для увеличения продолжительности ремиссии, снижения частоты обострений и выраженности симптомов рецидива (Ершов и др., 2020).

#### ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ППФ

В опытах *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических исследованиях (табл. 2) выявлена способность ППФ подавлять репродукцию целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов (как имеющих оболочку, так и лишенных ее), играющих важную роль в патологии человека и животных. Поскольку вирусные инфекции практически всегда сопровождаются иммуносупрессией, актуален поиск таких лечебных средств, которые обладают не только противовирусной активностью, но также способны оказывать иммуномодулирующий эффект и проявлять противовоспалительную активность. Исследования многих ученых показали,

что препараты на основе ППФ удовлетворяют всем этим требованиям. Все ППФ стимулируют противовирусный иммунный ответ (Pronin et al., 2021). После введения в организм при вирусной инфекции они индуцируют раннее образование ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и других ключевых цитокинов (Пронин и др., 2002; Кожевникова и др., 2008; Конюшко и др., 2020; Ozherelkov et al., 2002). Во многом благодаря этому, ППФ могут восстанавливать необходимый для формирования эффективного противовирусного иммунитета баланс развития Th1/Th2 иммунного ответа, нарушенный вирусами (Пронин и др., 2000; Ожерелков и др., 2012; Санин и др., 2018д). Ослабление воспалительной реакции под действием ППФ отмечают уже на ранних стадиях терапии. ППФ подавляют активность 5- и 15-липосигеназ (Ганшина и др., 2011), а также контррегулируют действие важного провоспалительного цитокина – фактора ингибиции миграции макрофагов (Санин и др., 2011а).

Прямое противовирусное действие ППФ проявляется в непосредственном нарушении одной или нескольких основных стадий жизненного цикла вирусов: адсорбции вируса на поверхности клетки, проникновения в клетку, сборки и/или пренилирования и гликозилирования вирусных белков. Одним из механизмов, с помощью которых ППФ подавляет репродукцию вирусов, может быть неспецифическое связывание с вирионами вне клетки. Так, ФП обладает выраженной гемагглютинирующей активностью в отношении эритроцитов гуся (ЭГ) и не обладает таковой в отношении эритроцитов собаки или кошки. ВКЭ также агглютинирует ЭГ, поэтому реакцию торможения гемагглютинации в присутствии противовирусных антител используют для определения титров антител к ВКЭ. Установлено, что ФП блокирует гемагглютинирующую активность ВКЭ, и наоборот: ВКЭ тормозит гемагглютинацию ЭГ. Воспренилом, что говорит о способности ФП взаимодействовать с вирионами вне клетки, образуя устойчивые комплексы ФП–вирус, тем самым препятствуя заражению клеток (Ожерелков, 2003). Также ППФ могут препятствовать адсорбции вируса на клетках, нарушая процесс рецепции вирусов на мембране. Повышая текучесть и проницаемость мембран, ППФ могут нарушить процесс слияния липидной оболочки ряда оболочечных вирусов с мембраной клетки-мишени. Так, показано, что ФП подавляет цитопатогенную активность вируса гриппа птиц H5N1 при внесении в культуру за 1 ч до заражения. При внесении ФП одновременно с заражением клетки выживают, в то время как в контроле все клетки погибают. ФП препятствует десалированию гликопротеинов вируса и клетки-хозяина вирусной нейраминидазой, способствуя образованию конгломератов вирусных частиц, в составе которых жизненный цикл вирионов обрывается. Сиаловые кислоты представляют собой N- или O-ацилпроизводные нейрамино-

вой кислоты, присоединение которой к белкам происходит только в присутствии ППФ. Кроме того, ключевым событием стадии адсорбции оболочечных вирусов является слияние их липидной оболочки с плазматической мембраной. Изменяя липидный состав мембран, можно воздействовать на процесс адсорбции. Повышая текучесть и проницаемость мембран, ФП может нарушить процесс слияния липидной оболочки оболочечных вирусов с мембраной клетки-мишени (Пронин и др., 2005).

Еще одним механизмом противовирусной активности ППФ может быть подавление синтеза вирусных белков. Так, с помощью метода радиоиммунопреципитации показано, что внесение ФП в культуру клеток через 8 ч после их заражения ВКЭ подавляет накопление капсидного белка Е (Ожерелков и др., 2000; Годунов, 2006). Также ФП снижал в 2–3 раза синтез капсидного белка VP3 вируса энцефаломиеелита мышей Тейлера, что было выявлено с помощью Western blot-анализа (Кожевникова и др., 2007). Кроме того, ФП подавлял созревание структурных белков вирусов инфекционного ринотрахеита, гепатита С и аденовируса в культуре клеток (Narovlyansky et al., 2018). Поскольку ППФ служит промежуточным акцептором сахаров при гликозилировании белков, он влияет практически на все этапы взаимодействия вируса с клеткой. По некоторым параметрам ППФ ведет себя как лектин, специфичный к содержащим маннозу, галактозу и N-ацетилглюкозамин гликопротеинам, что может приводить к подавлению связывания вируса с рецепторами.

Одним из ключевых механизмов противовирусной активности ППФ может быть подавление пренилирования вирусных белков. Пренилирование – процесс посттрансляционной модификации белков, при котором липофильная изопренильная группа присоединяется к вирусному белку, синтезированному *de novo*. Первые стадии пренилирования вирусов проходят в цитоплазме клетки-мишени, заключительная – в эндоплазматическом ретикулуме. Пренилированные белки участвуют практически на всех стадиях жизненного цикла вируса – при связывании с клеткой, проникновении в клетку и в ядро, а также на стадии репликации вирусного генома (Jeong et al., 2018). Ингибиция пренилирования нарушает сборку и продукцию вирусных частиц, поэтому ингибиторы фарнезилтрансферазы (фермент, осуществляющий передачу фарнезила к C-терминалу цистеина белка-мишени) подавляют репликацию многих вирусов (Glenn et al., 1998; Asselah et al., 2020). Возможно, ППФ по типу обратной связи ингибирует вирусные пренилтрансферазы, что в сочетании с подавлением гликозилирования приводит к нарушению сборки вирионов и формированию дефектных частиц. Этот процесс описан для ФП в отношении ВКЭ и подтвержден электронными микрофотографиями (рис. 1).

**Таблица 2.** Противовирусная эффективность препаратов на основе ППФ *in vivo*

Инфекционная модель	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Вирус гепатита мышей (сем. <i>Coronaviridae</i> , род <i>Betacoronavirus</i> ), штамм Мещерина	РНК	+	ФП, 200 мкг/мышь	Лечебное действие (увеличение выживаемости мышей на 40–60%) при многократном ежедневном п/о или в/б введении в течение 2-х нед.
Коронавирус кошек (сем. <i>Coronaviridae</i> , род <i>Alphacoronavirus</i> )	РНК	+	ФП, ГП, 2.5–3 мл PI, 0.25–0.5 мл/кг	Сокращение сроков и снижение тяжести заболевания, улучшение качества жизни
Вирус западного энцефалита лошадей (сем. <i>Togaviridae</i> , род <i>Alphavirus</i> ), штамм Калифорния	РНК	+	ФП, 10–100 мкг/мышь	Выраженное лечебно-профилактическое действие при п/к и в/б введении. Увеличение СПЖ до 9.5 сут при 4.3 сут в контроле
Вирус герпеса простого 1-го типа (сем. <i>Herpesviridae</i> , род <i>Simplexvirus</i> ), штамм L-2	ДНК	+	ФП, ГП, 200 мкг/мышь	Защитный эффект при лечебно-профилактической схеме введения (47% защита при п/к введении). Снижение летальности мышей с 84 до 61%. Увеличение СПЖ до 6.8 сут при 4.5 сут в контроле
Вирус герпеса простого 2-го типа (сем. <i>Herpesviridae</i> , род <i>Simplexvirus</i> ), штамм EC	ДНК	+	ФТП, 4 мг, 4-х-кратно	Сокращение средней продолжительности заболевания на 4.3 сут по сравнению с контролем
Вирус болезни Ауески, (сем. <i>Herpesviridae</i> , род <i>Varicellovirus</i> ), штамм ГНКИ	ДНК	+	ГП, 2.5–5 мл	Снижение летальности на 33%, увеличение СПЖ с 5.3 сут (в контроле) до 11.8 сут
Вирус ринотрахеита кошек (сем. <i>Herpesviridae</i> , род <i>Alphaherpesvirus</i> ), штамм Гранд	ДНК	+	ГП, 0.5–1.0 мл ГП, 1.0 мл	Снижение симптомов заболевания у котят и существенное ускорение выздоровления. Сокращение сроков выздоровления кошек и подавление размножения вируса на слизистой носа
Вирус герпеса кошек 1 типа (сем. <i>Herpesviridae</i> , род <i>Alphaherpesvirus</i> ), штамм SGE	ДНК	+	PI, 0.25–0.5 мл/кг	Снижение тяжести заболевания и сокращение сроков выздоровления
Цитомегаловирус (сем. <i>Herpesviridae</i> , подсем. <i>Betaherpesvirinae</i> )	ДНК	+	ФП, 0.25 мл	Увеличение продукции ИФН-α у обезьян макака резус, имеющих антитела к цитомегаловирусу
Вирус панлейкопении кошек (сем. <i>Parvoviridae</i> род <i>Parvovirus</i> )	ДНК, одноцепочечная	–	ФП, 0.5 мл ГП, 0.5 мл	Сокращение сроков клинического выздоровления, восстановление структурно-функциональных показателей крови
Вирус эктромелии мышей (сем. <i>Poxviridae</i> , род <i>Orthopoxvirus</i> )	ДНК	+	ФП, 5–25 мкг/мышь	Снижение тяжести заболевания, клиническое выздоровление

Таблица 2. Окончание

Инфекционная модель	НК	Наличие оболочки	Препарат ППФ, доза	Наблюдаемый эффект
Калицивирус кошек (сем. <i>Caliciviridae</i> , род <i>Vesivirus</i> )	РНК	–	ГП, 0.5–1.0 мл	Быстрое ослабление воспалительной реакции, снижение тяжести заболевания котят, сокращение сроков выздоровления
Вирус бешенства (сем. <i>Rhabdoviridae</i> , род <i>Lissavirus</i> ), штамм CVS	РНК	+	ФП, 5–25 мкг/мышь	Увеличение выживаемости мышей до 65–68% (в контроле 20%) при однократном и 3-х-кратном в/б введении после заражения
Вирус клещевого энцефалита (сем. <i>Flaviviridae</i> , род <i>Flavivirus</i> ), штамм В-383	РНК	+	ФП, 0.5–1.0 мг	Увеличение продолжительности жизни зараженных сирийских хомячков до 18 сут (7–8 сут в контроле)
Вирус клещевого энцефалита (сем. <i>Flaviviridae</i> , род <i>Flavivirus</i> ), штамм Абсеттарова	РНК	+	ФП, 5–20 мкг/мышь ГП, 100 мкг/мышь	Снижение летальности мышей до 70% (при 100% в контроле) и увеличение СПЖ мышей в 2–2.5 раза. Стимуляция ранней продукции ИФН- $\gamma$ и ИЛ-12
Вирус гриппа А (сем. <i>Orthomyxoviridae</i> , род <i>Influenzavirus A</i> ), штамм WSN A (H1N1)	РНК	+	ФП, 5 мкг /мышь	Снижение летальности мышей на 61.5% и увеличение СПЖ на 4.5 сут
Папилломавирус (сем. <i>Papillomaviridae</i> , род <i>Papillomavirus</i> )	ДНК	–	ФП, 0.3 мл/кг	Снижение симптомов, сокращение сроков клинического выздоровления

Примечание: п/о – пероральное введение; в/б – внутривнутрибрюшинное введение; п/к – подкожное введение; в/м – внутримышечное введение; и/н – интраназальное введение; СПЖ – средняя продолжительность жизни; ФТП – Фортепреп; PI – Polyrenyl Immunostimulant, ИФН – интерферон.

Введение ППФ *in vivo* ведет к продукции интерлейкина-1, индукции ИФН и запуску ИФН-опосредованных механизмов подавления синтеза метаболитов изопреноидов в мевалонатном пути. Также показано, что после взаимодействия ППФ с TLR2/TLR4 и подачи кальциевого сигнала происходит индукция синтеза ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Предполагается, что продуцируемый в результате ИФН вызывает подавление экспрессии транскрипционного фактора SREBP-2, в результате чего блокируется путь мевалоновой кислоты и образование ранних предшественников полипренолов, которые необходимы для пренилирования вирусных белков и образования зрелых вирулентных вирусных частиц (Pronin et al., 2021).

Если в отношении оболочечных вирусов некоторые механизмы противовирусной активности фосфорилированных полипренолов выяснены: это препятствие проникновению агентов в клетки-мишени, нарушение синтеза, пренилирования и гликозилирования вирусных белков, образование дефектных вирионов и т.д., то с механизмами подавления репродукции безоболочечных вирусов остается много неясного. Показано, что

ГП подавляет размножение возбудителя энцефаломиелита Тейлера за счет ингибирования синтеза вирусного белка VP3 (Кожевникова и др., 2007). В то же время известно, что многие безоболочечные вирусы (парвовирусы, аденовирусы, пикорнавирусы, калицивирусы) для инфицирования клеток используют опосредованный кластрином эндоцитоз (Stuart, Brown, 2006). Другие вирусы, лишенные оболочки, например обезьяний вирус SV40, используют для проникновения в клетку кавеолы, избегая таким образом деградации в лизосомах (Simons, Eehalt, 2002), тогда как человеческий echovirus 11 и вирус Коксаки В4 проникают в клетку благодаря холестеринзависимому механизму через липидные рафты (плоты) – наноструктурные комплексы холестерина и сфинголипидов, за поддержание целостности которых отвечает холестерин, выполняющий роль своеобразной подвижной распорки между молекулами сфинголипида. Ее удаление приводит к потере функциональной активности рафта (Stuart, Brown, 2006). Кавеолы участвуют в мембранном транспорте и формировании ответа на внешний сигнал. С трансмембранной передачей сиг-

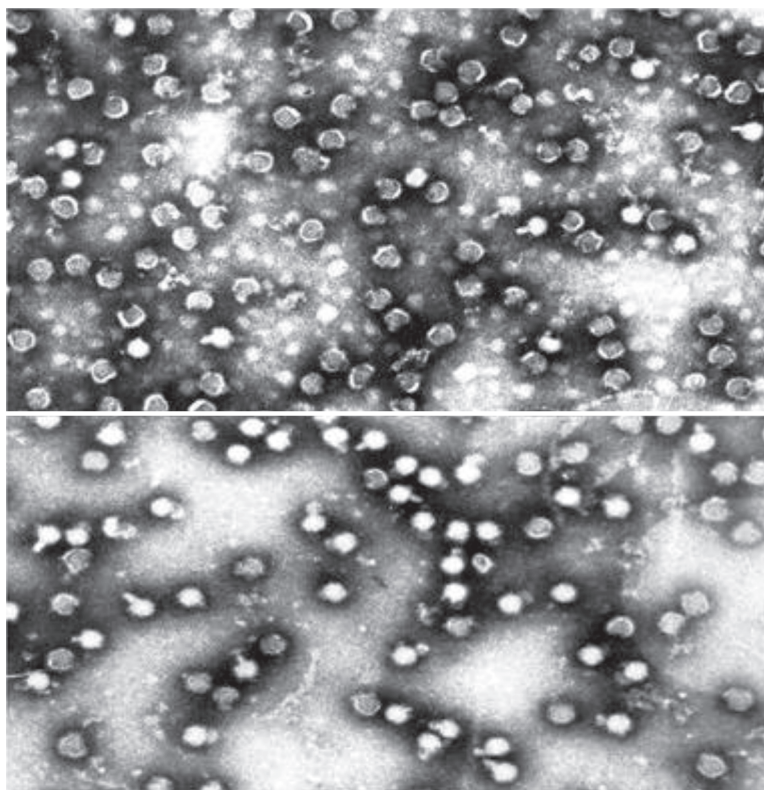


Рис. 1. Дефектные вирионы ВКЭ после обработки ФП (сверху). Внизу – нормальные вирионы.

нала, которая, по-видимому, осуществляется в рафтах и, возможно, кавеолах, связаны рецепторы многих факторов роста, а также некоторых GTP-связывающих белков и протеинкиназ. Кроме того, кавеолы участвуют в регуляции кальциевых сигнальных путей. Все это позволяет предположить существование механизмов, с помощью которых препараты на основе ППФ могут подавлять размножение безоболочечных вирусов. Так, препятствуя синтезу холестерина (Pronin et al., 2014) и конкурентно вытесняя его из липидных рафтов, ППФ могут предотвращать проникновение упомянутых агентов в клетки-мишени. Любопытно, что выраженным антивирусным действием в отношении калицивирусов, включая калицивирус кошек, обладают растительные флавоноиды (Seo et al., 2015), для которых характерны такие же зависимые от концентрации изменения антиоксидантных и прооксидантных свойств, как у фосфорилированных полипренолов (Санин и др., 2017а).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая многообразие механизмов подавления репродукции вирусов, относящихся к самым разным таксономическим категориям, содержащих как РНК, так и ДНК (1-нитчатую и 2-нитчатую), имеющих оболочку или лишенных ее, можно заключить, что фосфорили-

рованные полипренолы — это **универсальная отмычка, взламывающая эволюционные защитные коды вирусов.**

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют о существовании конфликта интересов. А.В. Пронин, А.Н. Наровлянский, А.В. Санин и С.В. Ожерелков участвовали в теоретической разработке и практическом использовании препаратов Фоспренил и Гамапрен, а А.В. Пронин, А.Н. Наровлянский и А.В. Санин также являются разработчиками медицинского лекарственного препарата Фортепрен<sup>®</sup>, который зарегистрирован Минздравом РФ.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авакянц Б.М., Белоусова Р.В., Родин А.Н. и др. Опыт лечения ротавирусной инфекции телят // Вет. консультант. 2002. № 14. С. 8.
- Антипина А.А., Попов В.С., Балабаньян В.Ю. Полипренолы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности // Фармация. 2021. Т. 70.

- № 5. С. 15–21.  
<https://doi.org/10.29296/25419218-2021-05-02>
- Асадуллина И.И.* Влияние противовирусного препарата Фоспренил на природу и мясную продуктивность кроликов при инфекционном стоматите // Вестн. Башкирского ГАУ. 2008. № 11. С. 8–9.
- Батыев Ю.М., Березина Л.К., Наровлянский А.Н. и др.* Активность Фоспренила на модели медоносной пчелы // Ветеринария. 2003. № 5. С. 26–28.
- Беспалова Т.А., Сидоров Г.Н., Хитрова Е.А.* Коррекция иммунного статуса здоровых норок и инфицированных вирусом алеутской болезни // Вет. патология. 2007. № 3 (22). С. 250–253.
- Васильев А.Н., Ожерелков С.В., Козлов В.В. и др.* Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях // Антибиот. химиотер. 2008. Т. 53. № 3–4. С. 3–8.
- Ганишина И.В., Судьбина Г.Ф., Санина В.Ю. и др.* Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью // Инфекц. иммун. 2011. Т. 1. № 4. С. 355–360.
- Глазунов Ю.В., Корнева В.С.* Эффективность применения “Фоспренила” при лечении кишечной формы чумы плотоядных // Молодой ученый. 2016. № 26 (130). С. 225–227.
- Глотов А.Г., Глотова Т.И., Сергеев А.А. и др.* Противовирусная активность различных препаратов *in vitro* в отношении вирусов инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи крупного рогатого скота // Вопр. вирусол. 2004. № 5. С. 43–45.
- Глотова Т.И., Глотов А.Г., Белкина Т.В. и др.* Активность препаратов в отношении вируса ВД КРС // Ветеринария. 2005. № 8. С. 26–28.
- Глотова Т.И., Глотов А.Г., Русских В.В., Тугунова Т.Б.* Противовирусная активность нового средства Гамапрен в отношении вируса ринотрахеита кошек // Сибирский вестн. сельскохоз. науки. 2008. № 10. С. 63–68.
- Годунов Р.С.* Иммуномодулирующая и противовирусная активность полипренолов природного происхождения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М.: НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2006. 24 с.
- Головещенко А.А., Деева А.В., Головещенко К.А. и др.* Применение Фоспренила при откорме цыплят-бройлеров // Ветеринария. 2002. № 12. С. 14–16.
- Гордеева Е.В., Васильев И.К., Наровлянский А.Н. и др.* Папилломатоз ротовой полости собак – новый подход к лечению // Рос. вет. журн. МДЖ. 2008. № 2. С. 15–17.
- Григорьева Е.А.* Иммуномодулирующее действие противовирусного препарата Фоспренил в норме и при экспериментальной гриппозной инфекции: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. М.: НИИ эпидемиол. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2004. 24 с.
- Гулюкин А.М., Хисматуллина Н.А., Гафарова А.З. и др.* Оценка иммунного статуса собак, вакцинированных различными антирабическими вакцинами в сочетании с иммуностимуляторами // Вет. медицина. 2013. № 97. С. 266–268.
- Деева А.В., Ожерелков С.В., Жукова С.Л. и др.* Фоспренил – противовирусный препарат широкого спектра действия // Вет. практика. 1998. №1 (4). С. 12–22.
- Деева А.В., Мищенко Н.К., Лобова Т.П. и др.* Применение Фоспренила для профилактики и терапии при трансмиссивном гастроэнтерите свиней // Ветеринария. 2004. № 2. С. 12–15.
- Деева А.В., Ракова Т.Н., Лобова Т.П. и др.* Эффективность применения Фоспренила для повышения неспецифической резистентности организма и лечения острых вирусных инфекций у молодняка КРС // Вет. патол. 2005. № 1. С. 96–98.
- Дементьева В.А., Мехдиханов Г.Г., Деева А.В. и др.* Неспецифическая профилактика респираторных болезней птиц при аэрозольном применении Фоспренила // Ветеринария. 2007. № 12. С. 16–17.
- Ершов Ф.И., Пронин А.В., Санин А.В., Наровлянский А.Н.* Сочетание традиционной терапии генитального герпеса с иммунотерапией: опыт использования отечественных иммунотерапевтических препаратов // Успехи соврем. биол. 2020. Т. 140. № 3. С. 263–277.
- Жавнис С.Э., Переслегина И.О., Санина А.А.* Комплексное лечение коронавирусного гастроэнтерита у котят: клинический случай // Изв. Оренб. гос. аграр. ун-та. 2019. № 5 (79). С. 205–207.
- Зайцева М.Л., Деева А.В., Андреева М.В. и др.* Опыт применения Фоспренила при лечении инфекционных болезней лошадей // Мат. конф. по науч.-практ. работе МГАВМиБ им. К.И. Скрябина. 2006. С. 48–51.
- Карал-оглы Д.Д., Мезенцева М.В., Агрба В.З. и др.* Эффективность применения новых отечественных препаратов Фоспренил и Гамавит у обезьян, инфицированных цитомегаловирусом // Интерферону – 50 лет. Юбилейный сборник, посвященный открытию интерферонов, 100-летию академика АМН СССР В. Д. Соловьева и 45-летию отдела интерферонов ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Москва, 2007. С. 204–213.
- Кожевникова Т.Н., Ворович М.Ф., Козлов В.Г. и др.* Использование Фоспренила в качестве адьюванта для вакцин и стимулятора продукции специфических антител при изготовлении гипериммунных сывороток // Рос. вет. журн. МДЖ. 2006. № 2. С. 8–10.
- Кожевникова Т.Н., Викторова Е.Г., Козлов В.Г. и др.* Морапренилфосфаты подавляют размножение вируса энцефаломиелита Тейлера и накопление вирусного белка VP3 в чувствительных культурах клеток ВНК-21 и P388D1 // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2007. №3. С. 26–30.
- Кожевникова Т.Н., Ожерелков С.В., Измestьева А.В. и др.* Влияние препаратов Гамапрен и Фоспренил, созданных на основе полипренолов растительного происхождения, на продукцию некоторых регуляторных цитокинов в норме и при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 250.
- Конюшко О.И., Ожерелков С.В., Ворович М.Ф. и др.* Линии диплоидных фибробластов человека – тест-система для изучения иммуномодулирующих свойств современных иммунобиологических препаратов // Бюл. эксперим. биол. мед. 2020. Т. 170. № 8. С. 188–191.
- Кошляк В.В., Канкалова А.В.* Породная предрасположенность собак к парвовирусному энтериту, терапевтическая и экономическая эффективность схем лечения // Междунар. науч.-исслед. журн. 2022. № 1–2 (115). С. 42–46.

- Красота А.Ю., Алексеева Н.Ю., Курбанбекова З.Д. и др. Новые подходы к терапии респираторно-кишечных вирусных инфекций крупного рогатого скота с использованием препарата “Фоспренил” // Вет. сельскохоз. животных. 2011. № 5. С. 24–25.
- Кушнирук Т.Н., Сегал И.Н., Яковлева Е.Г. Влияние фоспренила и эхинацеи на напряженность иммунитета к ньюкаслской болезни у цыплят-бройлеров // Бюл. науч. раб. Белгород: изд. БелГСХА, 2005. Вып. 4. С. 55–58.
- Мурзалиев И.Дж., Зайцева О.О. Оценка иммунологической активности противовирусных препаратов “Фоспренил” и “Форвет” // Уч. записки УО ВГАВМ. 2017. Т. 53 (2). С. 104–106.
- Наровлянский А.Н., Березина Л.К., Веткова Л.Г. и др. Лечение герпесвирусных инфекций с помощью препаратов полипренолов // Ветерин. клин. 2005. № 2. С. 11–15.
- Наровлянский А.Н., Васильев А.Н., Савойская С.Л. и др. Система изопреноидов: роль в противовирусном иммунитете // Вед. науч. центра экспертизы средств мед. прим. 2007. № 3. С. 66–78.
- Наровлянский А.Н., Парфенова Т.М., Васильев А.Н. и др. Фортепрен – новый перспективный антигерпесный препарат на основе полипренилфосфатов // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 256.
- Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г., Седов А.М. и др. Противовирусная активность полипренилфосфатов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гепатита С *in vitro* // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2012. № 5. С. 80–84.
- Наровлянский А.Н., Ожерелков С.В., Санин А.В. и др. Противовирусная активность и возможные механизмы действия морепренилфосфатов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2014. № 5. С. 54–60.
- Наровлянский А.Н., Седов А.М., Пронин А.В. и др. Лечение больных с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией генитальной локализации: клиническое исследование препарата Фортепрен // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2015а. № 4. С. 112–118.
- Наровлянский А.Н., Иванова А.М., Шевлягина Н.В. и др. Эффективность применения полипренилфосфатов в экспериментальной модели генитального герпеса // Вопр. вирусол. 2015б. Т. 60. № 4. С. 9–13.
- Ожерелков С.В. Роль естественных иммуномодулирующих факторов в патогенезе экспериментальных вирусных инфекций: Автореф. дис. ...док. биол. наук. М.: Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, 2003. 48 с.
- Ожерелков С.В. Фоспренил как адъювант при введении антирабической вакцины собакам // Тр. Всерос. НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко. 2018. Т. 80. №2. С. 277–282.
- Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н. Изучение адъювантного воздействия Фоспренила на иммуногенность вакцин против парвовирусного энтерита и бешенства в эксперименте // Ветеринария Кубани. 2020. № 1. С. 33–35.
- Ожерелков С.В., Тимофеев А.В., Новикова Г.П. и др. Защитное действие нового противовирусного препарата фоспренил при экспериментальном клещевом энцефалите // Вопр. вирусол. 2000. Т. 45. № 1. С. 33–37.
- Ожерелков С.В., Белоусова Р.В., Данилов Л.Л. и др. Препарат Фоспренил подавляет размножение вирусов диареи и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота в чувствительных культурах клеток // Вопр. вирусол. 2001. Т. 5. С. 43–45.
- Ожерелков С.В., Калинина Е.С., Кожевникова Т.Н. и др. Экспериментальное исследование феномена антителозависимого усиления инфекционности вируса клещевого энцефалита *in vitro* // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2008. № 6. С. 39–43.
- Ожерелков С.В., Деева А.В., Санин А.В. и др. Полипренилфосфаты как адъюванты, поляризирующие иммунный ответ в сторону Th1 // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2. №3. С. 645–650.
- Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н., Наровлянский А.Н. и др. Противовирусное действие препаратов Фоспренил и Гамапрен в отношении флавивирусов // Ветеринария и кормление. 2017а. № 3. С. 78–80.
- Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н., Наровлянский А.Н. и др. Фоспренил стимулирует иммуногенность вакцин против бешенства и клещевого энцефалита // Ветеринария и кормление. 2017б. №3. С. 80–81.
- Околелова А.И., Бобина Е.А. Выявление наиболее эффективной схемы лечения вирусного папилломатоза у собак // Colloquium-journal. 2020. № 2–2 (54). С. 34–35.
- Онищук А.А., Масалова О.В., Леснова Е.И. и др. Сравнительный анализ гуморального и клеточного иммунного ответа мышей на нуклеотидные и аминокислотные последовательности вируса гепатита С, введенные с новым адъювантом на основе полипренилфосфатов // Актуальная биотехнол. 2017. № 2 (21) С. 235–237.
- Перслегина И.О., Жавнис С.Э. Достижение ремиссии при комплексной терапии кошачьего инфекционного перитонита: клинический случай // Ветеринария. 2019. № 6. С. 48–52.
- Перслегина И.О., Виденина А.А., Наровлянский А.Н. и др. Новое в лечении кошачьего инфекционного перитонита // Рос. вет. журн. МДЖ. 2013. № 1. С. 6–10.
- Перслегина И.О., Дубровина Т.С., Клишова Т.Ю. и др. Сравнение двух схем лечения панлейкопении кошек // Рос. вет. журн. МДЖ. 2017. № 5. С. 24–28.
- Петракова А.О. Обзор основных принципов этиопатогенетической терапии парвовирусного энтерита собак // Аллея науки. 2018. Т. 2. № 1 (17). С. 388–393.
- Полозюк О.Н., Сергеев А.А. Чума собак и способ ее лечения // Аграрная наука в условиях становления цифровой экономики и производства экологически чистой продукции в Российской Федерации / Мат. междунар. науч.-практ. конф. Персиановский, 2021. С. 77–80.
- Пронин А.В. Иммуномодуляция и вакцинопрофилактика: опыт применения препарата фоспренил // Рос. вет. журн. СХЖ. 2005. № 1. С. 42–44.
- Пронин А.В., Ожерелков С.В., Наровлянский А.Н. и др. Роль цитокинов в иммуномодулирующих эффектах фосфатов полипренолов – противовирусных препаратов нового поколения // Рос. иммунол. журн. 2000. Т. 5. № 2. С. 155–164.
- Пронин А.В., Григорьева Е.А., Санин А.В. и др. Полипренолы как возможные факторы, определяющие индуктивную роль естественного иммунитета в развитии приобретенного иммунного ответа // Рос. иммунол. журн. 2002. Т. 7. № 2. С. 135–142.
- Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г. и др. Противовирусное действие фоспренила при гриппоз-



- ной инфекции // Ветеринария и кормление. 2005. № 6. С. 25.
- Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г. и др. Фоспренил и профилактика птичьего гриппа // Ветеринария Кубани. 2006. № 2. С. 27–28.
- Пронин А.В., Ожерелков С.В., Деева А.В. и др. Полипренилфосфаты как адьюванты, поляризующие иммунный ответ в сторону Th1 // Мед. иммунол. 2011. Т. 13. № 4–5. С. 529.
- Ростроса П.А., Санин А.В., Наровлянский А.Н. и др. Повышение естественной резистентности и выживаемости норок при неблагополучии по алеутской болезни // Рос. вет. журн. 2019. № 6. С. 14–19.
- Руднева С.Ю., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Лечение папилломатоза ротовой полости у собаки с использованием Фоспренила // Рос. вет. журн. МДЖ. 2016. № 3. С. 9–11.
- Савойская С.Л., Клищанова Н.В., Наровлянский А.Н. и др. Эффективность препарата Гамапрен при лечении аденовируса и парагриппа собак // Вет. доктор. 2008. № 11. С. 15–16.
- Савойская С.Л., Кожевникова Т.Н. Эффективность Фоспренила при лечении парвовирусного энтерита собак // Вет. и кормление. 2019. № 7. С. 22–24.
- Савойская С.Л., Огородникова И.В., Кожевникова Т.Н. Контролирование хронической коронавирусной инфекции кошек с помощью Фоспренила и Гамавита // Вет. и кормление. 2021. № 3. С. 46–48.
- Санин А.В., Веселовский В.В., Данилов Л.Л. и др. Усиление мобилизации стволовых кроветворных клеток фосфорилированными полиизопреноидами // Рос. иммунол. журн. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 113.
- Санин А.В., Савойская С.Л., Васильев И.К. и др. Применение Гамапрена при лечении вирусных инфекций у кошек // Ветеринария Кубани. 2009. № 6. С. 29–30.
- Санин А.В., Суслов А.П., Третьяков О.Ю. и др. Разнонаправленное влияние MIF и полипренилфосфата на течение экспериментальной флавивирусной инфекции у мышей // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2011а. № 5. С. 56–61.
- Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. Иммуномодуляторы в сельском хозяйстве – дань моде или необходимость // Рос. вет. журн. СХЖ. 2011б. № 1. С. 37–40.
- Санин А.В., Виденина А.А., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. О применении иммуномодуляторов в птицеводстве // Птица и птицепродукты. 2011в. № 6. С. 34–36.
- Санин А.В., Пронин А.В., Наровлянский А.Н. и др. Экспериментальное исследование противовирусной эффективности фосфорилированных полипренолов против вируса ринотрахеита кошек *in vitro* и *in vivo* // Ветеринария. 2015. № 11. С. 17–21.
- Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Изучение антиоксидантных свойств Фоспренила в различных биологических тест-системах // Рос. вет. журн. МДЖ. 2017а. № 10. С. 28–31.
- Санин А.В., Дерябин П.Г., Наровлянский А.Н., и др. Противовирусная активность препаратов Фоспренил и Гамапрен в отношении инфекции, вызванной вирусом гриппа А птиц H5N1 в культуре клеток // Вопр. вирусол. 2017б. Т. 62 (4). С. 168–173.
- Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Экспериментальное изучение противовирусной активности Гамапрена при герпесвирусной инфекции *in vitro* // Рос. вет. журн. МДЖ. 2018а. № 3. С. 28–33.
- Санин А.В., Ожерелков С.В., Наровлянский А.Н., и др. Антивирусная активность Гамапрена в отношении вируса диареи крупного рогатого скота в экспериментах *in vitro* // Рос. вет. журн. СХЖ. 2018б. № 2. С. 12–16.
- Санин А.В., Анников В.В., Анникова Л.В. и др. Клиническая эффективность Гамапрена® при панлейкопении кошек: контролируемое исследование // Ветеринария и кормление. 2018в. № 5. С. 45–48.
- Санин А.В., А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин и др. Клиническая эффективность Гамапрена® при калицивирусной инфекции кошек // Ветеринария. 2018г. № 5. С. 25–31.
- Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Влияние Гамапрена на продукцию регуляторных цитокинов при экспериментальной флавивирусной инфекции у мышей // Рос. вет. журн. МДЖ. 2018д. № 4. С. 18–24.
- Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Лечебно-профилактическая эффективность Гамапрена при экспериментальной инфекции мышей, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа // Ветеринария Кубани. 2018е. № 3. С. 15–19.
- Седов А.М., Наровлянский А.Н., Пронин А.В. и др. Механизм противовирусного действия и оценка эффективности нового препарата Фортепрен® при комплексной терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции генитальной локализации // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2018. № 5. С. 81–87.
- Сергеев А.Н., Белкина Т.В., Готов А.Г. и др. Противовирусная активность различных препаратов *in vitro* в отношении вирусов инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи крупного рогатого скота // Вопр. вирусол. 2004. № 5. С. 43–46.
- Тюрина О. Л., Деева А.В., Мехдиханов Г.Г. и др. Повышение сохранности и продуктивности бройлеров с помощью Фоспренила // Ветеринария. 2006. № 12. С. 13–14.
- Усикова Т.И., Рачихина С.С. Синдром “вольерного кашля” у собак // Экология Южной Сибири и сопредельных территорий / Мат. XXIII Междунар. науч. школы-конф. студентов и молодых ученых. В 2-х т. Отв. ред. В.В. Аношин. 2019. С. 39–41.
- Фурман И.М., Васильев И.К., Наровлянский А.Н. и др. Применение препаратов на основе растительных полипренолов при различных формах кошачьего инфекционного перитонита // Рос. вет. журн. МДЖ. 2010. № 3. С. 42–43.
- Шуляк Б.Ф. Вирусные инфекции собак. М.: Олита, 2004. 568 с. Электронный ресурс: <https://fermer.ru/forum/veterinariya-kr/s/164503>
- Asselah T., Loureiro D., Tout I. et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection // Liver International. 2020. V. 40 (Suppl. 1). P. 54–60.
- Calvert CA. Canine viral papillomatosis // Infectious diseases of the dog and cat / Ed. C.E. Greene. Philadelphia: WB Saunders, 1990. P. 288–290.
- Danilov L.L., Maltsev S.D., Deyeva A.V. et al. Phosprenyl: a novel drug with antiviral and immunomodulatory activity // Arch. Immunol. Ther. Experim. 1997. V. 44 (5–6). P. 395–400.
- Dmytryshyn O.P. The use of immunomodulators in viral infections of dogs // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2012. V. 14. № 2–1 (52). P. 102–108.

- Ershov F.I., Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V.* Genital herpes in Russia: the scope of the problem and treatment prospects // *Advances in medicine and biology*. Ch. 6. / Ed. L.V. Berhardt. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2017. V. 124. P. 121–174.
- Glenn J.S., Marsters J.C., Jr., Greenberg H.B.* Use of prenylation inhibitor as a novel antiviral agent // *J. Virol.* 1998. V. 72 (11). P. 9303–9306.
- Jeong A., Suazo K.F., Wood W.G. et al.* Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2018. V. 53 (3). P. 279–310. <https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458070>
- Kruse B.D., Unterer S., Horlacher K. et al.* Prognostic factors in cats with feline panleukopenia // *J. Vet. Int. Med.* 2010. V. 24 (6). P. 1271–1276.
- Legendre A.M., Kuritz T., Galyon G. et al.* Polyprenyl immunostimulant treatment of cats with presumptive non-effusive feline infectious peritonitis in a field study // *Front. Vet. Sci.* 2017. V. 4. P. 7–20.
- Masalova O.V., Lesnova E.I., Onishchuk A.A. et al.* Polyprenyl phosphates induce a high humoral and cellular response to immunization with recombinant proteins of the replicative complex of the hepatitis C virus // *Doklady Biochem. Biophys.* 2018. V. 482. P. 261–263.
- Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. et al.* Isoprenoids: polyprenols and polyprenyl phosphates as physiologically important metabolic regulators. New York: Nova Sci. Publishers, Inc., 2018. 177 p.
- Ozherelkov S.V., Sanin A.V., Deyeva A.V. et al.* Phosprenyl stimulates *in vivo* production of IL-4, IL-5, and IL-12 in BALB/c mice // *J. Interfer. Cyt. Res.* 2002. V. 22 (Suppl. 1). P. S-123.
- Pronin A.V., Danilov L.L., Narovlyansky A.N. et al.* Plant polyisoprenoids and control of cholesterol level // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* V. 2014. № 62 (1). P. 31–39.
- Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Shulzhenko A.E. et al.* New polyprenyl phosphate based preparation Fortepren as promising cytokine regulating antiviral remedy // *Cyt. Grow. Fact. Rev.* 2016. P. 119–126.
- Pronin AV, Narovlyansky A.N., Sanin A.V.* New approaches to the prevention and treatment of viral diseases // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2021. V. 69 (1) P. 10. <https://doi.org/10.1007/s00005-021-00613-w>
- Sagami H., Swiezewska E., Shidoji Y.* The history and recent advances in research of polyprenol and its derivatives // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2018. V. 82. Iss. 6. P. 947–955. <https://doi.org/10.1080/09168451.2017.1411775>
- Schultz R.* Duration of immunity for canine and feline vaccines: a review // *Vet. Microbiol.* 2006. V. 117 (1). P. 75–79.
- Seo D.J., Jeon S.B., Oh H.L. et al.* Comparison of the antiviral activity of flavonoids against murine norovirus and feline calicivirus // *Food Control*. V. 2015. № 60. P. 25–30.
- Simons K., Eehalt R.* Cholesterol, lipid rafts, and disease // *J. Clin. Invest.* 2002. V. 110 (5). P. 597–603.
- Stuart A.D., Brown T.K.* Entry of feline calicivirus is dependent on clathrin-mediated endocytosis and acidification in endosomes // *J. Virol.* 2006. V. 80 (15). P. 7500–7509.
- Takano T., Katada Y., Moritoh S. et al.* Analysis of the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection: aminopeptidase N is not important and a process of acidification of the endosome is necessary // *J. Gen. Virol.* 2008. V. 89 (Pt 4). P. 1025–1029.
- Tani K., Ogushi F., Huang L. et al.* CD13/aminopeptidase N, a novel chemoattractant for T lymphocytes in pulmonary sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 161. P. 1636–1642.
- Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. Amsterdam: Elsevier, Academic Press, 2012. 1327 p.
- Uzal F.A., Plattner B.L., Hostetter J.M.* Alimentary system. Feline panleukopenia // *Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of domestic animals*. V. 2 (6th ed.). 2016. P. 1–257.

## Phosphorylated Polyprenols as Universal Agents Suppressing Viral Reproduction

A. V. Sanin<sup>a, \*</sup>, A. V. Pronin<sup>a</sup>, A. N. Narovlyanskiy<sup>a</sup>, S. V. Ozherelkov<sup>b</sup>, and A. M. Sedov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

\**e-mail: saninalex@inbox.ru*

This review contains basic information on the newly developed drugs based on phosphorylated polyprenols (PP), a unique class of natural compounds with the widest spectrum of biological activity. The main emphasis is made on their antiviral properties, which have been studied in numerous experiments *in vitro* as well as *in vivo*. The results obtained formed the basis for the development of new therapeutic drugs containing PP as an active substance. These drugs, due to their high efficiency and safety, have found wide application in the veterinary practice for the treatment of viral diseases of pets and farm animals. Quite recently first PP-based drug has been registered in Russia for medical usage. This drug may be used as part of the complex therapy of chronic recurrent genital infection caused by the herpes simplex virus. We conclude that PP-based drugs are highly promising in veterinary and human medicine.

**Keywords:** polyprenyl phosphatis, viruses, Phosprenyl, Gamapren, Polyprenyl Immunostimulant, Fortepren, antiviral activity, cell cultures, veterinary medicine, therapy, herpes virus, genital herpes