

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ  
НА ОСНОВЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

© 2022 г. В. Н. Чарушин<sup>a,b,\*</sup>, В. Л. Русинов<sup>a,b,\*\*</sup>, М. В. Вараксин<sup>a,b,\*\*\*</sup>,  
О. Н. Чупахин<sup>a,b,\*\*\*\*</sup>, О. П. Ковтун<sup>c,\*\*\*\*\*</sup>, А. А. Спасов<sup>d,\*\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup> Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

<sup>b</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

<sup>c</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>d</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

\*E-mail: charushin@ios.uran.ru

\*\*E-mail: v.l.rusinov@urfu.ru

\*\*\*E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

\*\*\*\*E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

\*\*\*\*\*E-mail: usma@usma.ru

\*\*\*\*\*E-mail: pharmchair@mail.ru

Поступила в редакцию 29.01.2022 г.

После доработки 31.01.2022 г.

Принята к публикации 04.04.2022 г.

В статье обсуждаются результаты исследований, проводимых в последние годы коллективом учёных Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН в сотрудничестве с Уральским федеральным университетом им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Уральским государственным медицинским университетом, Волгоградским государственным медицинским университетом и другими научными и научно-производственными организациями страны по созданию триазавирина (риамиловира) и других противовирусных препаратов прямого этиотропного действия на основе производных азагетероциклических соединений.

**Ключевые слова:** триазаваирин (риамиловир), ремдесивир, молнупиравир, фавипиравир, пиримидины, пиразины, триазины, азолоазины, главная протеаза, РНК-полимераза.

DOI: 10.31857/S0869587322080023

ЧАРУШИН Валерий Николаевич – академик РАН, вице-президент РАН, председатель УрО РАН, главный научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. РУСИНОВ Владимир Леонидович – член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. ВАРАКСИН Михаил Викторович – кандидат химических наук, директор Химико-технологического института УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, научный сотрудник лаборатории координационных соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. ЧУПАХИН Олег Николаевич – академик РАН, научный руководитель ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. КОВТУН Ольга Петровна – академик РАН, ректор УГМУ. СПАСОВ Александр Алексеевич – академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии ВГМУ.

Пандемия новой коронавирусной инфекции показала острую необходимость наличия в арсенале противовирусных средств не только вакцин, но и эффективных лекарственных химиопрепаратов. Их создание – одна из самых трудно решаемых в медицинской химии задач. И не только из-за сравнительно сложной структуры биомолекул, на которые должно быть избирательно направлено действие противовирусных веществ, но и в силу высокой изменчивости вирусов.

Хорошо известно, насколько рискованна и трудоёмка разработка инновационных лекарственных средств: по статистике из нескольких тысяч веществ-претендентов эффективность и безопасность демонстрирует только одно, которое и становится основой препарата, доводимого до регистрации. Отметим, что в активе уральской химико-фармацевтической школы академиков И.Я. Постовского и О.Н. Чупахина, одной из ста-

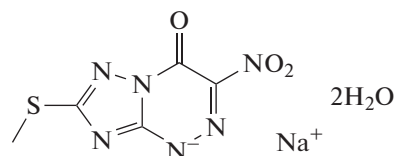


Рис. 1. Структура триазавирин

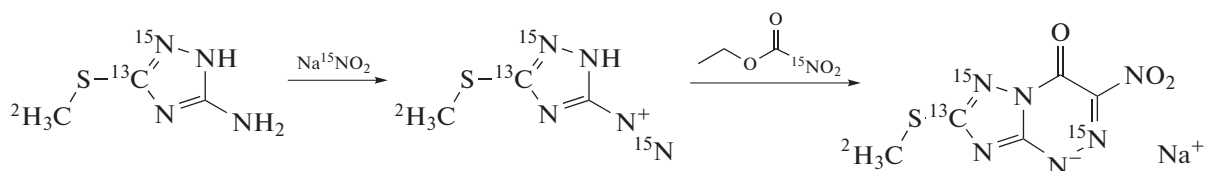
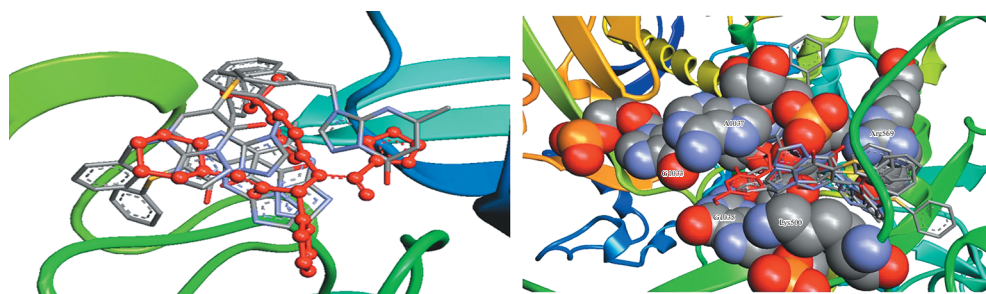
Рис. 2. Синтез триазавирин с изотопными метками  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ 

Рис. 3. Молекулярное моделирование взаимодействия триазавирин и его структурных аналогов с активным центром главной протеазы 3CLpro (слева) и РНК-зависимой РНК-полимеразы RdRp (справа). Красным отмечен нативный лиганд X77 (слева) и лиганд сравнения – молнупиравир (справа)

рейших в стране, около десятка созданных лекарственных препаратов различного назначения, а также реализованных промышленных технологий их синтеза. В числе этих разработок – противовирусный препарат триазавирин (международное непатентованное наименование риамиловир), имеющий широкий спектр действия (рис. 1). Основу триазавирин составляет конденсированная система 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазина, своеобразного аза-аналога гуанина – одного из гетероциклических оснований нуклеиновых кислот. Именно гетероциклы играют в медицинской химии важнейшую роль, входя в структуру более 70% всех лекарственных средств.

Возвращаясь к пандемии COVID-19, отметим, что в 2021 г. международный журнал “Химия гетероциклических соединений” посвятил специальный выпуск борьбе с вирусными инфекциями. В нём, в частности, описан синтез триазавирин, содержащего несколько изотопных меток – с включением в структуру препарата атомов дейтерия, углерода-13 и азота-15, что создаёт уникальные возможности для изучения процессов его метаболизма и механизма действия (рис. 2) [1].

Интерес к триазавирину в период пандемии значительно возрос. Недавно в зарубежном фармацевтическом журнале опубликована обзорная статья, авторы которой связывают с триазавири-

ном определённые надежды в борьбе с COVID-19 [2]. В обзоре обсуждаются результаты 50 оригинальных научных сообщений, касающихся свойств и активности этого препарата. Приводятся, в частности, данные статьи в журнале “Current Molecular Medicine” по взаимодействию триазавирин с главной протеазой коронавируса в качестве биомимети. Согласно расчётам, препарат имеет хорошее сродство к главной протеазе SARS-CoV-2 (с энергией связывания 9.94 ккал/моль), причём его докинг к активному центру главной протеазы достигается за счёт формирования водородной связи с остатком аспарагина Asn142, а также путём электростатических взаимодействий с аминокислотными фрагментами His172, Glu166, Gly138 и Phe140 [3]. Однако в работах [4–6] отмечаются существенно более низкие значения энергии связывания триазавирин с главной протеазой коронавируса. Имеются также расчётные данные о взаимодействии триазавирин и его структурных аналогов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) и главной протеазой (3CLpro), согласно которым препарат имеет хорошее сродство к этим ферментам (рис. 3)<sup>1</sup>. Триазавирин ча-

<sup>1</sup> Полноцветная версия рисунка 3 доступна в электронной версии журнала “Вестник РАН” на сайте ИКЦ “Академик-книга”.

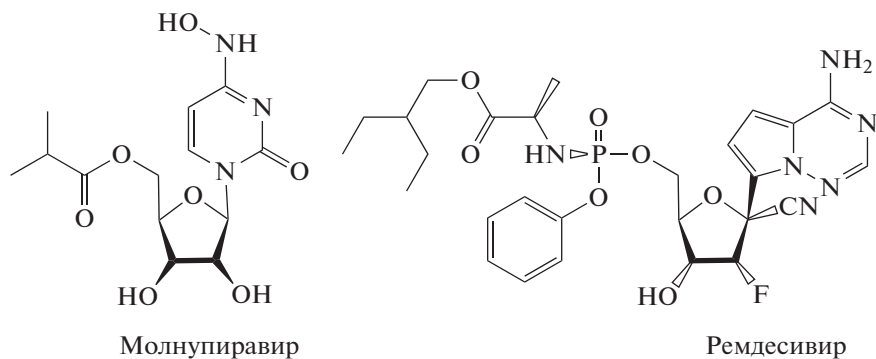


Рис. 4. Структуры нуклеозидных препаратов

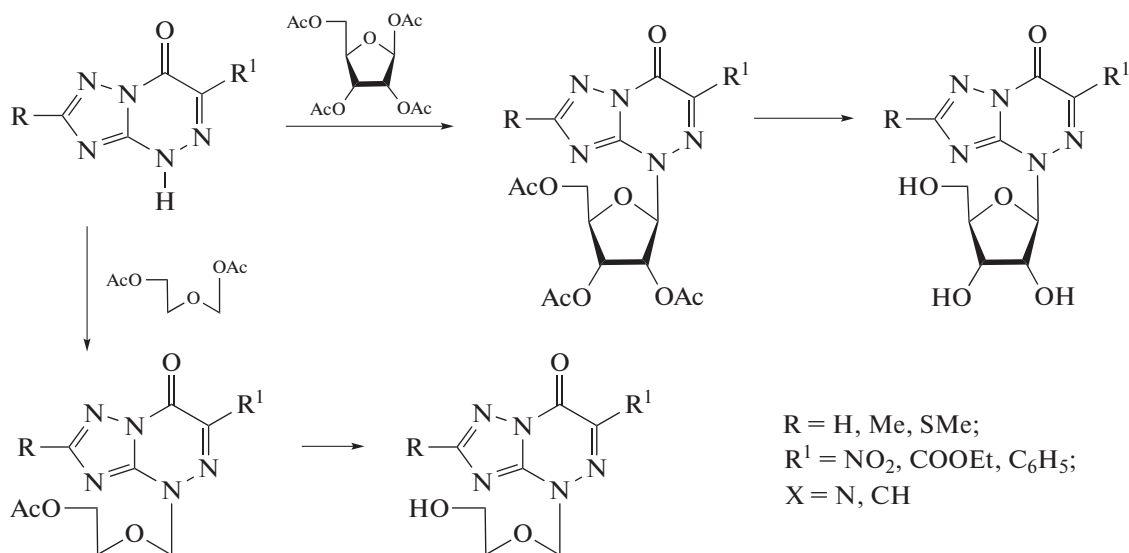


Рис. 5. Синтез нуклеозидов азолазинового ряда

сто позиционируется именно как ингибитор РНК-полимеразного комплекса и ассоциируется с фавипиравиром, молнупиравиром и ремдесивиром (рис. 4), а также с другими азагетероцическими основаниями и их нуклеозидами. В последнее время большие надежды связывают с молнупиравиром – нуклеозидным препаратом на основе N-гидроксицитидина, который разработан немецкой биофармацевтической компанией “Мерк” и рассматривается в качестве эффективного средства в отношении COVID-19.

В качестве эталона сравнения во многих исследованиях обычно упоминают ремдесивир. Этот противовирусный препарат по своей структуре является С-нуклеозидом пирроло[2,1-*f*][1, 2, 4]триазины. Он разрабатывался в США задолго до пандемии COVID-19, в середине 2010-х годов, для борьбы с эпидемией болезни, вызванной вирусом Эбола в Западной Африке, и позднее был репозиционирован для борьбы с коронавирусной инфекцией.

Более глубокую историю имеют работы уральских химиков по созданию оригинальных препаратов азолазинового ряда, которые оказались

активными в отношении не только различных штаммов вирусов гриппа, но и клещевого энцефалита, лихорадок Западного Нила, долины Рифт, Денге и других вирусных инфекций. Противовирусная активность азолазинов отражена в многочисленных патентах (RU2294936, RU2330036, RU2343154, RU2340614, RU2345080, RU2402552, RU2404182, RU2493158, RU2516936, RU2529487, RU2536874; EA 026688 (2017); EA 026783 (2017); US 9790277 (2017) и серии статей, охватывающих сотни веществ азолазинового ряда (см. обзор [7]) и их нуклеозидов (рис. 5) [8, 9]. О признании высокого уровня уральской химической школы свидетельствует тот факт, что в 2016 г. работы по созданию нового поколения противовирусных азолазинов были отмечены международной премией Галена.

Первый представитель семейства азолазинов – триазапирин – был зарегистрирован в реестре лекарственных средств Российской Федерации в 2014 г. (№ ЛП-002604) как средство для лечения гриппа [10]. В создании препарата важную роль сыграли известный вирусолог директор Всерос-

**Таблица 1.** Ингибирование выброса оксида азота и интерлейкина IL-6

Соединение	NO IC <sub>50</sub> , мкм	IL-6 IC <sub>50</sub> , мкм	Цитотоксичность МТТ СС <sub>50</sub> , мкм
ИОС-НС-97	15.20	2.20	47.07
ИОС-НС-98	21.12	2.18	65.60
ИОС-НС-64	18.45	15.59	49.59
Дексаметазон	23.38	2.50	97.39

сийского научно-исследовательского института гриппа Минздрава РФ академик РАН О.И. Киселёв (Санкт-Петербург), лидер уральской химической школы академик РАН О.Н. Чупахин (ИОС УрО РАН и УрФУ), коллективы Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ (Санкт-Петербург), Вирусологического центра МО РФ (г. Сергиев Посад Московской области), а также фармацевтического завода “Медсинтез” (г. Новоуральск Свердловской области) и Уральского центра биофармтехнологий (резидент инновационного центра “Сколково”) [11–14].

За прошедшие годы существенно расширены показания к применению триазавирина (риамиловира), разрешена его безрецептурная продажа как средства для лечения не только гриппа, но и других ОРВИ, накоплены обширные данные по его применению в этиотропной терапии этих заболеваний [15], что позволило провести метаанализ рандомизированных клинических исследований препарата [16, 17]. Дана первичная оценка его эффективности в отношении новой коронавирусной инфекции, а также безопасности при клиническом применении [18–23]. Широкое распространение триазавирина в амбулаторной практике (в течение 2020–2021 гг. через аптечную сеть реализовано 3.6 млн упаковок) не выявило серьёзных побочных эффектов.

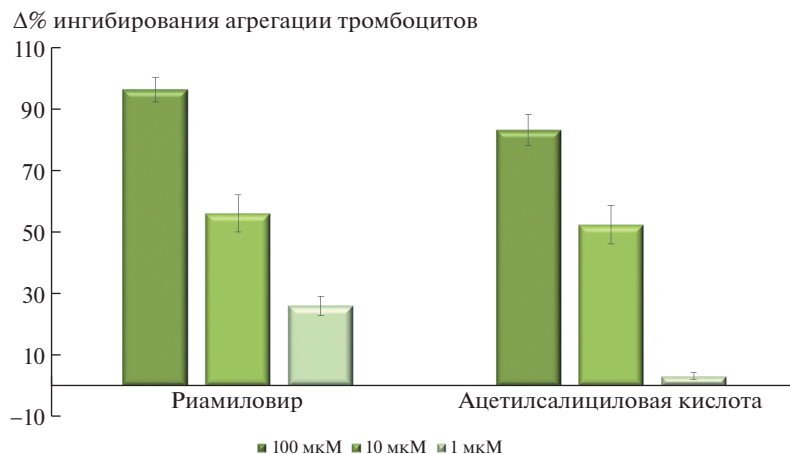
В ряде медицинских центров страны, включая Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), поликлинику № 3 Управления делами Президента РФ, Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, клинические подразделения Красноярского, Самарского и Уральского государственных медицинских университетов, а также клиническую больницу № 14 г. Екатеринбурга, накоплен значительный положительный опыт применения триазавирина в лечении пациентов с COVID-19 разной степени тяжести. Важно отметить, что высокая эффективность препарата подтверждена как при лечении больных с установленным на основе ПЦР диагнозом [18–20], так и при комбинированной терапии [21, 22], а также в целях профилактики заражения в очагах инфекции [23]. Хороший про-

филь безопасности риамиловира (триазавирина) с отсутствием побочных эффектов позволил рекомендовать этот препарат в качестве первой ступени амбулаторной терапии пациентов с COVID-19, основанной на принципе множественных воздействий [21]. Следует также отметить, что в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины (Санкт-Петербург) получены экспериментальные данные об эффективности триазавирина в экспериментах на заражённых вирусом SARS-CoV-2 сирийских хомяках [24]. Эффективность и безопасность триазавирина оценивалась также в клинических учреждениях Харбина [25]. В методических указаниях академика Яна Баофена (Харбинский медицинский университет, КНР) отмечается защитный эффект препарата, его способность угнетать воспалительный процесс и сокращать время выздоровления.

Триазабирин наряду с фавипиравиром входит в стандарт лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооружённых Сил РФ, в клинические протоколы лечения, действующие в медучреждениях Москвы, а также в амбулаторных условиях на дому (согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы № 1131 от 01.10.2020).

В Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии “Вектор” Роспотребнадзора (пос. Кольцово Новосибирской области) ведётся поиск новых активных молекул на основе клеточной тест-системы с учётом виртуального скрининга оригинальных соединений азолазинового семейства с использованием в качестве мишеней как главной протеазы, так и РНК-полимеразы. Химики УрФУ и ИОС УрО РАН подготовлена библиотека соединений азолазинового ряда (более 100 веществ), часть которой протестирована в ГНЦ ВБ “Вектор”. В экспериментах *in vitro* на клеточной культуре выявлен ряд веществ, проявляющих активность в отношении коронавируса. С целью поиска соединений-лидеров выполнено компьютерное моделирование взаимодействия азолазинов с двумя ключевыми биомишенями.

Необходимо отметить, что сегодня исключительно важно создание не только новых противовирусных препаратов, но и средств купирования таких нежелательных постковидных явлений, как цитокиновый шторм, тромбоцитопения и других осложнений. В этой связи, на наш взгляд, заслуживают внимания результаты, полученные в Волгоградском государственном медицинском университете под руководством академика РАН А.А. Спасова, по ингибированию процесса выброса оксида азота, а также интерлейкина IL-6. В ряду новых производных пиримидинов и триазолопиримидинов выявлены эффективные ингибиторы цитокинового шторма, проявляющие активность на уровне известного препарата декса-



**Рис. 6.** Антиагрегантная активность ацетилсалициловой кислоты и риамиловира в концентрациях 100; 10 и 1 мкМ на модели АДФ-индуцированной (5 мкМ) агрегации тромбоцитов в присутствии липополисахарида

метафона, причём эти вещества не вызывают иммунодепрессии (табл. 1).

Ещё одно интересное наблюдение сделано при изучении действия триазавирина в условиях гиперцитокинемии. В опытах на интактных животных выявлена антиагрегантная активность препарата, которая в указанных условиях увеличивалась в 2.2 раза. Отсюда можно сделать вывод, что он проявляет антиагрегантное действие в опытах *in vitro* только при активации макрофагов липополисахаридом, а в опытах *in vivo* подавляет агрегацию тромбоцитов без такой активации и в условиях гиперцитокинемии. Полученные данные позволяют полагать, что антиагрегантный эффект триазавирина может иметь положительное действие при вирусной инфекции (рис. 6) [26]. По нашему мнению, вновь выявленные свойства препарата будут содействовать его более широкому применению в медицинской практике.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Государственного фонда естественных наук Китая в рамках научного проекта № 20-53-55003.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Shestakova T.S., Deev S.L., Khalymbadzha I.A. et al.* Antiviral drug Triazavirin, selectively labeled with  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{15}\text{N}$ -stable isotopes. Synthesis and properties // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2021. V. 57(4). P. 479–482.
2. *Malík I., Čížmárik J., Kováč G., Pecháčková M.* Triazavirin might be the new hope to fight Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Čes. slov. Farm.* 2021. V. 70. P. 18–25.
3. *Shahab S., Sheikhi M.* Triazavirin – Potential Inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M Protease: A DFT Study // *Current Molecular Medicine*. 2021. V. 21(8). P. 645–654.
4. *Ibrahim M.A.A., Abdelrahman A.H.M., Allemailem K.S. et al.* In Silico Evaluation of Prospective Anti-COVID-19 Drug Candidates as Potential SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors // *Protein Journal*. 2021. V. 40(30). P. 296–309.
5. *Ercan S., Çınar E.* A molecular docking study of potential inhibitors and repurposed drugs against SARS-CoV-2 main protease enzyme // *J. Indian Chem. Soc.* 2021. V. 98(3). Article number 100041.
6. *Chitta S., Belhassan A., Aouidate A. et al.* Discovery of Potent SARS-CoV-2 Inhibitors from Approved Antiviral Drugs via Docking and Virtual Screening // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2021. V. 24(3). P. 441–454.
7. *Rusinov V.L., Ulomskii E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N.* Azolo[5,1-c]-1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds // *Russian Chemical Bulletin*. 2008. V. 57(5). P. 985–1014.
8. *Chupakhin O.N., Deev S.L., Shestakova T.S. et al.* Non-natural nucleosides based on 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones // *Heterocycles*. 2010. V. 80 (2). P. 1149–1163.
9. *Khalymbadzha I.A., Shestakova T.S., Subbotina J.O. et al.* Synthesis of acyclic nucleoside analogues based on 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones by one-step Vorbruggen glycosylation // *Tetrahedron*. 2014. V. 70 (6). P. 1298–1305.
10. *Деева Э.Г., Русинов В.Л., Чарушин В.Н. и др.* Противовирусный препарат Триазавирин®: от скрининга до клинических испытаний // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014. № 2. С. 144–151.
11. *Киселёв О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др.* Новый противовирусный препарат Триазавирин: результаты II фазы клинических испытаний // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57. № 6. С. 9–12.

12. *Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al.* Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. V. 54 (5). С. 2017–2022.
13. *Логонова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др.* Исследование противовирусной активности триазавирина в отношении вируса гриппа А (H5N1) в культуре клеток // *Антибиотики и химиотерапия*. 2007. Т. 52. № 11–12. С. 18–20.
14. *Логонова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л. и др.* Оценка токсичности нового отечественного противовирусного химиопрепарата триазавирин // *Антибиотики и химиотерапия*. 2012. Т. 57. № 11–12. С. 8–10.
15. *Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В. и др.* Изучение эффективности противовирусных препаратов (Умифеновир, Триазавирин) против острых респираторных вирусных инфекций // *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т. 99. № 2. С. 215–223.
16. *Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А. и др.* Метаанализ рандомизированных клинических испытаний эффективности Риамиловира в этиотропной терапии гриппа // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 5–6. С. 58–71.
17. *Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А. и др.* Метаанализ рандомизированных клинических испытаний эффективности Риамиловира в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции // *Антибиотики и химиотерапия*, 2021. Т. 66. № 5–6. С. 48–57.
18. *Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С. и др.* Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. Т. 65. № 7–8. С. 27–30.
19. *Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др.* Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. Т. 65. № 11–12. С. 16–21.
20. *Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю.* Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 1–2. С. 33–37.
21. *Зыков К.А., Сеницын Е.А., Рвачева А.В. и др.* Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 3–4. С. 49–61.
22. *Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В. и др.* Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93. № 3. С. 290–294.
23. *Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю.* Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93. № 4. С. 435–439.
24. *Ченур С.В., Смирнова А.В., Кириенко А.Н. и др.* Исследование активности препарата Риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 7–8. С. 13–19.
25. *Wu X., Yu K., Wang Y. et al.* Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial // *Engineering*. 2020. V. 10. P. 1185–1191.
26. *Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С. и др.* Антиагрегантная активность Риамиловира в условиях интоксикации липополисахаридом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 173. № 1. С. 51–56.