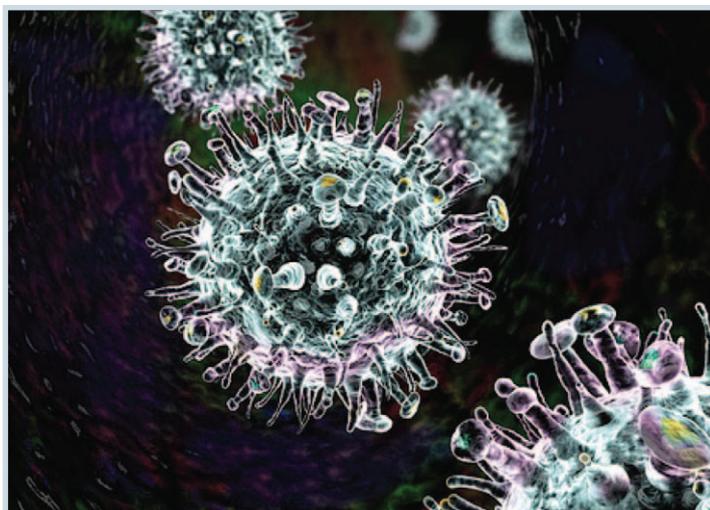


Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации  
Российская Академия медицинских наук

О. И. Киселев

# ХИМИОПРЕПАРАТЫ И ХИМИОТЕРАПИЯ ГРИППА



Санкт-Петербург  
2011

УДК 616.9.547(035.5)=161.1

ББК 57:24.2

К44

**Киселев О. И.**

**К44** Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. — СПб.: ООО «Издательство „Росток“», 2011. — 272 с.

ISBN 978-5-94668-101-8

Монография доктора биологических наук, профессора, академика РАМН О. И. Киселева «Химиопрепараты и химиотерапия гриппа» представляет расширенный анализ исследований российских и зарубежных специалистов по разработке противовирусных препаратов и направлений их усовершенствования, и в первую очередь, химиотерапии против вирусов гриппа типов А и В.

История развития химиотерапии вирусных инфекций и ее состояние на текущий момент представлены автором в структурных формулах и наименованиях известных и новых препаратов. Детально проанализирована фармакодинамика, механизм вирус-специфического действия, фармакокинетика, чувствительность вирусов гриппа к препаратам; их действие на репродукцию высокопатогенных штаммов вирусов, профилактическая и лечебная эффективность, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства, новые аспекты дизайна и конструирования препаратов, молекулярно-биологические особенности действия.

В помощь медицинской практике обобщены сведения о вирусах, вызывающих респираторные заболевания (вирусы гриппа типа А, РС-вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа и др.), рекомендованная противовирусная терапия, препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний.

Приведены данные о строении вирусных белков, которые уже стали или предполагаются в качестве лекарственных мишеней, среди них вирусная нейраминидаза, гемагглютинин, белки NS, NP, M2. Рассмотрены оригинальные классы лекарственных средств и стратегии разработки новых препаратов 4-го поколения, направленных на сигнальные системы клеток. Отмечены достижения и перспективные программы производства противовирусных препаратов и вакцин «НИИ гриппа» РАМН.

В монографии удачно сочетается анализ строения вируса и его жизненного цикла с механизмами действия современных противовирусных препаратов, их структурой и метаболизмом.

Книга представляет собой наиболее полный анализ состояния исследований по разработке противовирусных препаратов за последние 10 лет и рассчитана на специалистов-вирусологов и фармакологов, участников фармацевтического бизнеса, инфекционистов и практических врачей.

УДК 616.9.547(035.5)=161.1

ББК 57:24.2

Все права на издание принадлежат издательской группе «НИИ гриппа» РАМН Минздравсоцразвития РФ. Перепечатка и воспроизведение текста и иллюстраций запрещены без разрешения автора и издательской группы.

ISBN 978-5-94668-101-8



9 785946 681018

© Киселев О. И., текст, 2011.

© ООО «Издательство „Росток“»,  
оформление, 2011.

## **«НИИ ГРИППА»: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ**

**П**РЕДЛАГАЕМАЯ читателю монография представляет собой обзор современной литературы и практических результатов исследований автора и коллектива лабораторий «НИИ гриппа» Минздрава-соцразвития РФ.

Институт гриппа основан в 1967 году академиком АМН СССР А. А. Смородинцевым для разработки и проведения клинической апробации вакцин и средств химиотерапии гриппа. Положительным фактором при этом стало одновременное создание лаборатории химиотерапии и клиники волонтеров. Такой подход предопределил результаты — длительное время «НИИ гриппа» был признанным в мире лидером по конструированию и созданию вакцин и лекарственных препаратов против гриппа. Среди выдающихся достижений Института и наиболее известных научно-технических проектов — разработка принципиально новой группы противовирусных препаратов. Осуществленный в СССР проект по синтезу и апробации препаратов адамантанового ряда не имел и не имеет до сих пор подобных аналогов в мире. В реализации проекта принимали участие около 12 учреждений: несколько национальных академий (АН СССР, АН Латвийской ССР, АН БССР, АН Узбекской ССР), учреждения Минздрава СССР и АМН СССР. Достаточно быстро был пройден путь от теоретических замыслов, лабораторного синтеза до регистрации первого противогриппозного препарата — «Ремантадин» — и его промышленного производства. Фактически, все проекты в области здравоохранения того времени уступали по значимости и объемам инвестиций только проектам ВПК и программам освоения космоса. Современному менеджменту с его длительными согласованиями и неэффективностью есть основания поучиться у наших предшественников. В период формирования государственной инновационной политики социальной направленности необходимо вернуться к забытым полезным традициям в области разработки средств защиты населения от опасных вирусных заболеваний и проектам такого уровня.

За последние переходно-рыночные десятилетия коллективу Института гриппа удалось сохранить масштабы исследований и многолетнее сотрудничество по основным направлениям разработки средств противовирусной защиты и, главное, сохранить основных партнеров в стране и за

#### **«НИИ ГРИППА»: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ**

рубежом. Институт остался в числе наиболее динамичных Национальных Центров ВОЗ по гриппу в Европе.

В условиях экономической нестабильности это было непросто, и многое еще предстоит сделать, особенно в преодолении межведомственных барьеров. Несмотря на все трудности, нельзя не отметить, что как в области создания и апробации вакцинных препаратов, так и непосредственно в химиотерапии, Институт гриппа по-прежнему сохраняет мировые позиции. Значительная поддержка для проведения исследований данного направления была оказана в период распространения «птичьего» гриппа H5N1 (2005–2008 гг.).

На 2012 год коллектив Института подготовил комплексную программу развития промышленного производства противовирусных препаратов и вакцин в России, цель которой не только мировое признание, что немало важно для международного престижа страны, но, главное, — разработка инновационных средств профилактики и терапии вирусных инфекций. Основной задачей этой многоплановой работы является создание современных, надежных средств лечения тяжелых вирусных инфекций, вызываемых особо опасными высокопатогенными вирусами гриппа и другими возбудителями, включая возбудителей геморрагических лихорадок и энтеровирусных инфекций.

Хочется надеяться, что монография вызовет интерес не только вирусологов, но и фармакологов, фармацевтов, участников фармацевтического бизнеса, инфекционистов и, в первую очередь, практических врачей, подготовленность которых играет важнейшую роль в период массовой заболеваемости населения гриппом, как это произошло в пандемию 2009/2011 гг. Профессиональное понимание направлений исследований практическими врачами позволит медицинскому сообществу своевременно подготовиться к восприятию новых препаратов, вакцин и самих принципов лечения «тяжелого» гриппа. Мы постепенно входим в эру радикального лечения вирусных инфекций: новых препаратов, новых технологий и новых путей контроля и управления тяжелыми осложнениями вирусных инфекций.

О. И. Киселев

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>«НИИ гриппа»: от истоков к современности</b> . . . . .	3
<b>Список сокращений</b> . . . . .	5
<b>Введение</b> . . . . .	8
<b>1. Общая характеристика современных противовирусных препаратов и направления их усовершенствования</b> . . . . .	12
1.1. Ингибиторы слияния — новое направление в дизайне противовирусных препаратов . . . . .	16
1.2. Направления исследований в конструировании ингибиторов слияния вирусов гриппа типа А . . . . .	22
1.2.1. Изучение сайтов взаимодействия низкомолекулярных ингибиторов слияния в молекуле НА методом рентгеноструктурного анализа . . . . .	22
1.2.2. Ингибиторы РНК-полимеразы. Состояние проблемы . . . . .	25
<b>2. Общая характеристика современных противогриппозных препаратов</b> . . . . .	30
<b>3. Классификация противогриппозных препаратов</b> . . . . .	36
3.1. Краткая характеристика отечественных противовирусных препаратов . . . . .	38
3.1.1. «Арбидол» и его аналоги . . . . .	38
3.2. «Полирем» . . . . .	41
3.2.1. «Альгирем» . . . . .	42
3.3. «Циклоферон» . . . . .	42
3.4. «Ингавирин» . . . . .	43
3.5. «Триазавирин» . . . . .	44
<b>4. Препараты адамантанового ряда</b> . . . . .	47
<b>5. Ингибиторы нейраминидазы</b> . . . . .	50
<b>6. Ингибиторы протеаз</b> . . . . .	53
<b>7. Основные препараты в лечении и профилактике гриппа</b> . . . . .	58
7.1. Этиотропные препараты . . . . .	63
7.2. Репликативный цикл вирусов гриппа и вирус-специфические лекарственные мишени . . . . .	66
7.3. Фьюжин-ингибиторы . . . . .	71

## ОГЛАВЛЕНИЕ

7.4. «Ремантадин» . . . . .	77
7.4.1. Генетические основы устойчивости к препаратам адамантинового ряда . . . . .	84
7.4.2. «Дейтифорин» . . . . .	96
7.4.3. Белок М2 как фактор трансмиссивности у пандемических вирусов — необходимость создания нового типа ингибиторов . . . . .	97
<b>8. «Рибавирин» . . . . .</b>	<b>104</b>
8.1. Аналоги «Рибавирина» . . . . .	108
8.2. «Вирамидин» . . . . .	108
8.3. Механизм действия «Рибавирина» . . . . .	109
<b>9. Ингибиторы нейраминидазы . . . . .</b>	<b>112</b>
9.1. Дизайн и синтез ингибиторов нейраминидазы . . . . .	116
9.2. Ингибиторы нейраминидазы и проблема резистентности . . . . .	121
9.3. «Тамифлю»: преимущества и проблемы . . . . .	125
9.4. «Флюдаза» . . . . .	129
<b>10. Фармакологическая характеристика основных этиотропных противогриппозных препаратов . . . . .</b>	<b>131</b>
10.1. Интерфероны I-го и II-го типов в лечении сезонного и пандемического гриппа . . . . .	136
10.2. Вспомогательные (адьювантные) средства лечения гриппа . . . . .	143
<b>11. Возможности применения известных лекарственных препаратов по новым показаниям в профилактике и лечении гриппа . . . . .</b>	<b>146</b>
11.1. Статины . . . . .	148
<b>12. Новые препараты и соединения — ингибиторы вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы . . . . .</b>	<b>152</b>
12.1. Ингибиторы эндонуклеазы . . . . .	155
12.2. Ингибиторы кэп-связывающего сайта . . . . .	158
12.3. Новый ингибитор белка NP . . . . .	162
<b>13. Пептидные ингибиторы . . . . .</b>	<b>164</b>
13.1. Аптамеры . . . . .	169
13.2. Фолдамеры . . . . .	171
<b>14. Новые препараты, новые критерии и новые возможности . . . . .</b>	<b>173</b>
14.1. Новые ингибиторы протеаз . . . . .	174
14.2. Ингибиторы каспаз . . . . .	175
<b>15. Сигнальные системы и репродукция вирусов гриппа. Ингибиторы вирус-специфических сигналов . . . . .</b>	<b>180</b>
15.1. Роль сигнальных систем в репродукции вирусов . . . . .	181

15.2. Оксид азота (NO) и окислительный стресс в сигнальном клеточном ответе . . . . .	184
15.3. Вирусный белок NS1 и PDZ-зависимые сигнальные системы клетки . . . . .	197
15.4. Стратегия дизайна ингибиторов, направленных на сигнальные домены клеточных и вирусных белков: домены SH2, SH3, PDZ . . . . .	204
15.5. Белок NS1 как компонент ядерной поры и новые подходы к созданию ингибиторов . . . . .	209
15.6. Новые системы скрининга лекарственных препаратов и идентификация низкомолекулярных ингибиторов белка NS1 . . . . .	212
<b>16. Клеточный геном и терапия вирусных инфекций . . . . .</b>	<b>214</b>
16.1. Стратегия генома и репродукция вирусов гриппа . . . . .	215
16.2. Белок теплового шока Hsp90: новая перспективная лекарственная мишень для разработки противогриппозных препаратов . . . . .	215
16.3. Геномный ответ на интервенцию вирусов гриппа в чувствительные клетки . . . . .	218
16.4. Потенциальные лекарственные мишени среди клеточных и вирусных белков — новая стратегия создания лекарственных препаратов для лечения гриппа . . . . .	222
<b>17. Малые интерферирующие РНК — новый класс противовирусных препаратов . . . . .</b>	<b>228</b>
<b>Благодарность . . . . .</b>	<b>239</b>
<b>Список литературы . . . . .</b>	<b>240</b>

Подписано в печать 03.11.2011. Формат 70 × 100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бум. офсетная.  
Гарнитура Майола. Печать офсетная. Печ. л. 17. Тираж 18750 экз.  
Заказ №

ООО «Издательство «Росток»  
E-mail: rostokbooks@yandex.ru

По вопросам оптовых закупок  
обращаться по тел.: (812) 323-54-70

Отпечатано по технологии СтР  
в ОАО «Первая Образцовая типография»,  
обособленное подразделение «Печатный двор»  
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.