

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-83-91
УДК 615.281.8



Обзорная статья/Review article

Специфическая терапия гриппа: современное состояние и перспективы (обзор)

А. И. Одноров^{1*}, Т. В. Гребенникова^{1,2}, Т. В. Плетенева¹

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2 – ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18

*Контактное лицо: Одноров Артём Игоревич. E-mail: mister.odn2010@yandex.ru

Статья получена: 26.11.2019. Статья принята к печати: 24.01.2020

Резюме

Введение. Респираторные инфекции являются одними из лидеров по заболеваемости и смертности по всему миру. Наиболее тяжелые случаи заболеваний чаще всего вызваны вирусом гриппа. В данный момент существует множество способов специфической профилактики и терапии инфекции гриппа, однако их эффективность далека от идеала. Это связано с высокой изменчивостью вируса гриппа и последующим возникновением резистентности к используемым препаратам. В связи с этим совершенствование и разработка противовирусных препаратов является актуальной задачей.

Текст. Вирус гриппа – РНК-содержащий вирус, который является причиной массовых эпидемий и пандемий. Специфическая профилактика гриппа включает в себя вакцинирование. Однако антигенная изменчивость вируса способствует снижению эффективности вакцины, что требует постоянной затратной разработки её более совершенных модификаций. Специфическая терапия инфекции гриппа включает несколько классов лекарственных препаратов, среди которых ингибиторы нейраминидазы (NA) – осельтамивир, занамивир и ингибиторы М2-белка – амантадин, римантадин. В свое время эти препараты обладали достаточной эффективностью. Но сформировавшаяся устойчивость вирусов гриппа к данным препаратам требует создания новых либо модификации существующих противовирусных средств. Среди новых отечественных разработок противовирусных препаратов следует упомянуть гистидил-1-адамантаилэтиламин, который является модификацией молекулы римантадина и на этапе доклинических исследований показал достаточную противовирусную активность. Представитель другого класса препаратов – арбидол (умифеновир), ингибитор гемагглютинаина (HA) вируса гриппа. По данным исследований препарат имеет высокие профили эффективности и безопасности, однако рекомендация Всемирной организации здравоохранения – продолжить клинические испытания. В настоящее время проводятся клинические исследования препаратов новых классов – балоксавира марбоксила и фавипиравира. Балоксавира марбоксил – пролекарство, которое *in vivo* превращается в балоксавир – ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы. Фавипиравир – ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы. Исследования *in vitro* на культуре клеток и *in vivo* на лабораторных животных показали более высокую эффективность этих препаратов, чем у вышеупомянутых при минимальных значениях токсичности.

Заключение. Стремительное эволюционирование вируса гриппа приводит к постепенному снижению эффективности современных противовирусных препаратов. Новые соединения, нацеленные на важные для воспроизводства вируса мишени, находятся на стадиях клинических исследований. Будущее борьбы с гриппом зависит от итога этих испытаний, по результатам которых соединения могут стать эффективными препаратами для профилактики и лечения гриппа.

Ключевые слова: вирус гриппа, противовирусная активность, ингибиторы нейраминидазы, адамантаны, балоксавир, производные римантадина.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Благодарности. Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

Вклад авторов. Все авторы участвовали в сборе информации, её анализе, обсуждении и написании текста статьи.

Для цитирования: Одноров А. И., Гребенникова Т. В., Плетенева Т. В. Специфическая терапия гриппа: современное состояние и перспективы специфическая терапия гриппа: современное состояние и перспективы. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(1): 83–91.

Specific Influenza Therapy: Current State and Prospects (Review)

Artem I. Odnovorov^{1*}, Tat'yana V. Grebennikova^{1,2}, Tat'yana V. Pleteneva¹

1 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia
2 – N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

*Corresponding author: Artem I. Odnovorov. E-mail: mister.odn2010@yandex.ru

Received: 26.11.2019. Accepted: 24.01.2020

Abstract

Introduction. Respiratory infections are among the leaders in morbidity and mortality worldwide. The most severe cases of the disease are most often caused by the flu virus. Currently, there are many ways of specific prevention and treatment of influenza infection, but their effectiveness is far from ideal. This is due to the high variability of the influenza virus and the subsequent occurrence of resistance to the drugs used. In this regard, the improvement and development of antiviral drugs is an urgent task.

Text. Influenza virus is an RNA-containing virus that causes massive epidemics and pandemics. Specific influenza prophylaxis includes vaccination. However, antigenic variability of the virus reduces the effectiveness of the vaccine, which requires constant costly development of its more advanced modifications. Specific treatment for influenza infection includes several classes of drugs, such as neuraminidase (NA) inhibitors oseltamivir, zanamivir and M2 protein inhibitors amantadine, rimantadine. At one time, these drugs were quite effective. But the formed resistance of influenza viruses to these drugs requires the creation of new or modifications of existing antiviral agents. Among the new domestic developments of antiviral drugs, histidyl-1-adamantainethylamine, which is a modification of the rimantadine molecule, has shown sufficient antiviral activity at the stage of preclinical studies. A representative of another class of drugs is arbidol (umifenovir), an inhibitor of hemagglutinin (HA) of the influenza virus. According to studies,

© Одноров А. И., Гребенникова Т. В., Плетенева Т. В., 2020

© Odnovorov A. I., Grebennikova T. V., Pleteneva T. V., 2020

the drug has high profiles of efficacy and safety, but the recommendation of the World Health Organization is to continue clinical trials. Currently, clinical studies of new classes of drugs are underway – baloxavir marboxil and favipiravir. Baloxavir marboxyl is a prodrug that is converted *in vivo* to baloxavir, an inhibitor of cap-dependent endonuclease. Favipiravir is an inhibitor of RNA-dependent RNA polymerase. *In vitro* studies in cell culture and *in vivo* in laboratory animals have shown higher efficacy of these drugs than the above with minimal toxicity.

Conclusion. The rapid evolution of the influenza virus leads to a gradual decrease in the effectiveness of modern antiviral drugs. New compounds targeting targets important for virus reproduction are in clinical trials. The future of the fight against influenza depends on the outcome of these tests, according to which the compounds can become effective drugs for the prevention and treatment of influenza.

Keywords: influenza virus, antiviral activity, neuraminidase inhibitors, adamantane, baloxavir, rimantadine derivatives.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Acknowledgements. Publication prepared with the support of the PFUR «5-100» Program.

Contribution of the authors. All authors participated in the collection of information, its analysis, discussion and writing the text of the article.

For citation: Odnovorov A. I., Grebennikova T. V., Pleteneva T. V. Specific influenza therapy: current state and prospects. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 83–91.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп относится к группе острых респираторных инфекций (ОРВИ), которые являются самыми распространенными заболеваниями дыхательных путей. В основном прогноз гриппа благоприятный и инфекция проходит самостоятельно. Однако тяжелые формы гриппа могут приводить к серьезным осложнениям вплоть до летального исхода. Ежегодно, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2005 г., по всему миру регистрируется от 3 до 5 млн тяжелых случаев заболевания и приблизительно 250–500 тыс. смертельных исходов, а по состоянию на 2018 г. смертность составляла от 290 до 650 тыс. случаев в год [1]. При этом наиболее высокие показатели смертности преимущественно наблюдаются у лиц старше 65 лет и детей до 2 лет. Возбудителем данного заболевания является РНК-содержащий вирус гриппа. Высокая изменчивость вирусной РНК, мутации, вызванные прогрессирующим антигенным дрейфом, обуславливают возникновение ежегодных эпидемий гриппа и увеличение количества летальных исходов [2]. В настоящее время для лечения и профилактики инфекции гриппа используются *специфические и неспецифические методы терапии* [3]. *Специфическая терапия* включает в себя два класса лекарственных средств, таких как ингибиторы нейраминидазы и ингибиторы М2-белка. Специфическая профилактика проводится с использованием противогриппозной вакцины. Для *неспецифического лечения* гриппа применяют препараты интерферона и индукторы интерферона. Высокие темпы мутаций в генетическом материале вируса гриппа и развитие резистентности к ныне существующим препаратам побуждают мировое научное сообщество к разработке новых или совершенствованию ныне существующих лекарственных средств для лечения и профилактики гриппозной инфекции.

Данный обзор содержит подробную информацию о применяемых в настоящее время в медицине противовирусных препаратах, а также о субстанциях, которые в перспективе могут стать препаратами для лечения и профилактики вируса гриппа.

Общая характеристика вируса гриппа

Вирус гриппа принадлежит к семейству Orthomyxoviridae и включает в себя 4 рода: А, В, С и D. Вирус гриппа D был выявлен достаточно недавно в США у крупного рогатого скота [4], В и С инфицируют только человека, вирус гриппа А – зооантропоноз. Наибольшее видовое разнообразие представлено у вируса гриппа А – около 18 серотипов, которые отличаются вариациями основных поверхностных антигенов вируса гриппа – гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (NA), в связи с чем именно вирус гриппа А является основным этиологическим фактором возникновения ежегодных эпидемий и пандемий гриппа [5]. Данные белки играют важную роль в жизненном цикле вируса гриппа. Благодаря НА происходит адгезия вируса с клеткой-хозяином и последующее проникновение внутрь клетки. Нейраминидаза – трансмембранный гликопротеин, благодаря которому происходит отделение вирионов от клетки-хозяина, способствуя последующему развитию инфекции [6]. НА и NA являются основными белками вируса гриппа, на которые направлен противовирусный иммунитет, поэтому в процессе эволюции, мутированию в основном подвергаются эти белки. В настоящее время у вируса гриппа А описаны 18 подтипов НА и 10 подтипов NA [7]. Также немаловажную роль в проникновении вируса внутрь клетки играет белок М2. Он представляет собой тетрамерный протон-селективный канал, который, перекачивая ионы водорода внутрь вириона, способствует декапсидизации вируса и высвобождению РНК [8]. Перечисленные белки выступают в качестве мишеней лекарственных препаратов, широко используемых в медицине. Длительное применение одних и тех же препаратов приводит к возникновению устойчивости вируса гриппа к этим средствам. Для преодоления этой проблемы при разработке новых фармацевтических субстанций осуществляется поиск новых мишеней, а также химическая модификация ныне существующих молекул.

Специфическая профилактика гриппа

На сегодняшний момент не существует препаратов, защищающих от вируса гриппа на 100 %. Наиболее эффективным методом специфической профилактики является вакцинация. Существует три основных типа противогриппозных вакцин [9]. Живые аттенуированные вакцины содержат ослабленные вирионы и вводятся интраназально. Хотя данный тип вакцинации наиболее приближен к естественной инфекции, эффективность не всегда оправдана, так как при введении через нос количество попавшего в организм вируса непостоянно. Кроме того, живые вакцины, как наиболее реактогенные, часто вызывают аллергические реакции и осложнения, поэтому не рекомендуются к использованию у детей до 2 лет и пожилых пациентов. Инактивированные вакцины содержат убитые цельные либо расщепленные вирионы, и вводятся подкожно, при этом дозировка вируса полностью попадает в организм, но процедура вакцинации малоприятна, в месте введения появляются боль, покраснение, припухлости. Субъединичные вакцины состоят из вирусных белков, а именно HA и NA, проявляющих выраженные антигенные свойства. Данные вакцины являются наиболее безопасными, так как очищены от посторонних белков, которые могут вызывать серьезные побочные эффекты. Однако реактогенность таких вакцин наименьшая, потому что вводятся не цельные вирионы, а только их составляющие.

Чаще всего сезонные эпидемии вызывают штаммы вируса гриппа A H1N1 и H3N1, а также в меньшей степени вирусы гриппа B. На их основе разрабатываются ежегодные противогриппозные вакцины. Однако стремительная изменчивость вируса гриппа A, обусловленная антигенным дрейфом HA и NA, приводит к снижению эффективности вакцинации из-за отсутствия перекрестного иммунитета к разным штаммам вируса [10]. Это означает, что раз в 2–3 года или даже ежегодно должны разрабатываться новые вакцины на основе штаммов вируса, циркулирующих в это время. Исследования в США показали, что эффективность вакцинации в 2017–2018 гг. составляла 36 %, из них 67 % против вируса гриппа A(H1N1), 42 % против вируса гриппа B и 25 % против вируса гриппа A(H3N2) [11]. Сейчас интенсивно ведутся исследования по разработке инновационных противогриппозных вакцин. В 2017 г. в США была разработана вакцина на основе гемагглютинаина вируса гриппа A(H7N9), которая в данный момент проходит клинические испытания [12]. Также клинические испытания проходит разработанная в США в 2018 г. живая аттенуированная вакцина против штамма гриппа H3N2, которая показала свою эффективность и безопасность у взрослых, и на данный момент проходят исследования на детях [13].

Ингибиторы нейраминидазы

Нейраминидаза – поверхностный белок вируса гриппа, играющий важную роль в распространении вируса между клетками-мишенями. Он проявляет

ферментативную активность, расщепляя α-гликозидную связь между сиаловой (N-ацетилнейраминовой) кислотой на поверхности клетки и сахарным остатком HA вируса [14]. При этом образовавшиеся вирионы способны отщепляться от клеточной мембраны и заражать соседние клетки. Также ферментативная активность NA обеспечивает продвижение вируса через слизистую дыхательных путей, богатую сиаловыми кислотами [15].

В 1990-х годах были синтезированы препараты, ингибирующие функцию NA. Они являются аналогами сиаловой кислоты и конкурентно связываются с активным центром NA, нарушая высвобождение вирусного потомства из инфицированной клетки. В настоящее время ингибиторы NA – единственные препараты, рекомендованные для лечения инфекции вируса гриппа. Основными используемыми во всем мире препаратами ингибиторами NA являются осельтамивир и занамивир (рисунок 1). Ланинамивир одобрен для применения в Японии, а перамивир – в Китае, Японии, Южной Корее и США [16].

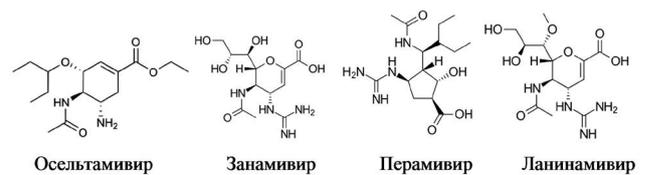


Рисунок 1. Структурные формулы ингибиторов нейраминидазы

Figure 1. Structural formulas of neuraminidase inhibitors

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований эффективности осельтамивира, при применении данного препарата перорально в дозировке 75 мг отмечалось сокращение времени проявления симптомов гриппа на 21 % (с 122,7 ч. до 97,5 ч.) в сравнении с группой плацебо при условии приема препарата сразу после появления первых симптомов [17]. При этом эффективность остальных препаратов в целом была сопоставима с эффективностью осельтамивира. Ввиду низкой биодоступности занамивир и ланинамивир вводятся ингаляционно, а перамивир – внутримышечно, что вызывает некоторые ограничения при применении, в отличие от вводимого перорально осельтамивира.

Согласно информации, приведенной в обзоре относительно профилактики и лечения гриппа ингибиторами NA, данные препараты снижают длительность симптоматики гриппа менее чем на сутки [18]. Однако не было выявлено значительного уменьшения частоты осложнений гриппа, например, пневмонии, а также частоты госпитализаций и смертельных исходов. При использовании осельтамивира были зарегистрирова-

ны нежелательные явления, такие как тошнота, рвота, психоневрологические расстройства, нефротоксичность, гепатотоксичность, аритмии [18]. Профилактический эффект ингибиторов NA не оправдан, так как для этого необходим 8-недельный курс препарата, а возникновение побочных эффектов снижало бы качество жизни пациентов.

С 2007 по 2009 гг. были обнаружены вирусы гриппа, устойчивые к ингибиторам NA, при этом резистентность за этот период в некоторых случаях увеличилась с 1 % до 90 % [19, 20]. Было выявлено, что устойчивые к ингибиторам NA вирусы гриппа имели несколько мутаций в гене нейраминидазы, из которых наиболее распространенной являлась H274Y. Это приводило к конформационным изменениям в NA и нарушению связывания с ней лекарственного препарата. В настоящее время большинство вирусов гриппа все еще чувствительны к ингибиторам NA, однако эволюционирование вируса гриппа может все изменить в противоположную сторону. В связи с этим необходима разработка новых препаратов, которые не только позволят преодолеть резистентность, но и смогут повысить эффективность лечения инфекции гриппа на более поздних сроках заболевания.

Ингибиторы M2-канала

Некоторые высокопатогенные вирусы человека, такие как вирус гриппа А, вирус иммунодефицита человека 1, вирус гепатита С продуцируют белки, способные образовывать ионопроводящие поры в мембране – *виropорины* [21]. Они нарушают ионный гомеостаз клетки – мишени в пользу вируса для обеспечения правильной репликации и сборке вирусных частиц. M2-белок вируса гриппа А олигомеризуется и встраивается в вирусную оболочку, образуя протонселективный ионный канал. M2-канал играет важную роль в проникновении вируса гриппа в клетку, а также создает необходимые условия для сборки вирусных частиц [22]. Закисление содержимого эндосомы, образовавшейся после проникновения вируса в клетку, активирует M2-канал, при этом происходит перекачка протонов внутрь вируса. Кислая среда способствует диссоциации РНК и белкового комплекса, а также расщеплению вирусной мембраны и последующему выходу РНК в цитоплазму клетки для последующей репликации.

С 1966 г. единственными противовирусными препаратами, ингибирующими функцию M2-канала вируса гриппа и разрешенными к медицинскому применению являются производные адамантана – *амантадин* и *римантадин* (рисунок 2).

В течение многих десятилетий производные адамантана применялись для профилактики и лечения гриппа. По данным исследований, амантадин уменьшал частоту возникновения гриппа А в среднем на 61 %, а длительность симптоматики гриппа сокраща-

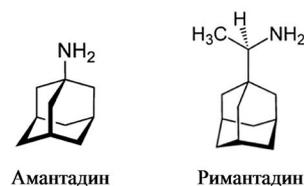


Рисунок 2. Структурные формулы ингибиторов M2-канала

Figure 2. Structural formulas of M2 channel inhibitors

лась приблизительно на 1 день [23]. При этом римантадин имел сопоставимую с амантадином эффективность, но ввиду отсутствия достаточного количества испытаний, данные по профилактике не были статистически значимыми. Однако интенсивное применение ингибиторов M2-канала привело к возникновению к ним устойчивости вирусов гриппа. По данным эпидемиологического надзора США по всему миру в период с 1995 по 2004 гг. произошел рост резистентности вирусов гриппа к амантадину и римантадину с 0,4 % до 12,3 % соответственно [24]. В США этот рост составлял от 1,9 % до 14,5 %. Проведение генотипирования, изолированных в 2005 г. вирусов гриппа А, показало, что более 90 % всех изолятов, имеющих устойчивость к адамантанам, содержали точечные мутации в гене M2-белка. Это приводило к аминокислотным заменам в самом белке. Самой распространенной заменой являлась S31N (замена серина в 31 положении на аспарагин) [25]. По информации центров по контролю и профилактике заболеваний США в настоящий момент практически 100 % вирусов гриппа устойчивы к действию амантадина и римантадина [26], поэтому дальнейшее применение этих препаратов для профилактики и лечения инфекции гриппа является нецелесообразным. Введение дополнительных функциональных групп в молекулы адамантанов, вероятно, сможет реанимировать противовирусную активность этих препаратов при последующей разработке.

В данный момент проходят доклинические испытания нового перспективного препарата, производного римантадина – гистидил-1-адамантаилэтиламина (H-His-Rim) (рисунок 3).

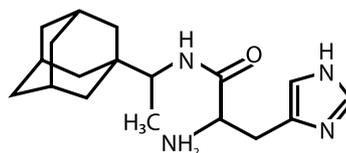


Рисунок 3. Структурная формула гистидил-1-адамантаилэтиламина (H-His-Rim)

Figure 3. The structural formula of histidyl-1-adamantylethylamine (H-His-Rim)

Исследования данного препарата *in vitro* на клеточной культуре MDCK показали, что H-His-Rim уменьшал репродукцию вируса гриппа А(H1N1) pdm на 91 %, а длительность симптоматики гриппа сокраща-

А(Н3N2) на 94 % [27]. Испытания *in vivo* проводились на мышах. В этом случае эффективность препарата была ниже, чем на культуре клеток и составляла около 40 % [28], а токсичность соединения была ниже, чем у римантадина. Поэтому Н-His-Rim можно рассматривать как перспективную субстанцию для проведения клинических исследований для лечения и профилактики гриппа.

Ингибиторы гемагглютинина

Немаловажное значение при заражении вирусом гриппа имеет *гемагглютинин* (НА), который представляет собой гомотримерный гликопротеин, обеспечивающий слияние и проникновение вируса гриппа в клетку-мишень [29]. Рецепторами к НА являются остатки сиаловых кислот на поверхности чувствительных клеток. При их взаимодействии с гемагглютинином происходит рецептор – опосредованный эндоцитоз и вирус в виде эндосомы проникает внутрь клетки. Снижение pH в эндосоме приводит к конформационным изменениям в НА, при этом вирусная и клеточная мембраны сливаются, после чего генетический материал вируса транспортируется в ядро клетки для репликации. НА является наиболее перспективной мишенью для противовирусных средств, так как такие препараты ингибируют начальную стадию заражения, предотвращая проникновение вируса в клетку.

В настоящее время на фармацевтическом рынке в качестве ингибитора НА представлен препарат *арбидол* (умифеновир) (рисунок 4).

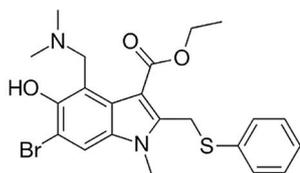


Рисунок 4. Структурная формула умифеновира (арбидола)

Figure 4. The structural formula of arbidol (umifenovir)

Уже более 20 лет арбидол используется в России в качестве средства для лечения и профилактики гриппа. Проведенные исследования механизма действия показали, что арбидол связывается с гемагглютинином вируса гриппа, стабилизирует его, предотвращая связывание НА с рецепторами клетки-мишени [30, 31]. По данным клинических исследований арбидола эффективность и безопасность, а также профилактическое действие арбидола были выше, чем таковые у ингибиторов NA и M2-белка [32]. Применение арбидола при гриппозной инфекции сокращало среднюю продолжительность заболевания приблизительно на 2 дня. При этом, по сравнению с римантадином, отсутствовали осложнения у пациентов с хроническими за-

болеваниями. При исследованиях арбидола как профилактического средства против вируса гриппа было выявлено, что число заболевших сокращалось на 86 % по сравнению с контрольной группой. Еще одним преимуществом арбидола перед перечисленными ранее препаратами является высокая чувствительность к нему вирусов гриппа. Анализ изолятов, выделенных в период 2004–2005 гг., не выявил ни одного штамма, резистентного к арбидолу [33].

Таким образом, по данным многолетних исследований арбидол обладает высокой эффективностью против вируса гриппа, выраженным профилактическим эффектом, а также хорошей переносимостью. Однако, согласно сообщению ВОЗ [34], данные об эффективности арбидола являются сомнительными, информации по клиническим испытаниям недостаточно, чтобы соответствовать требованиям доказательной медицины, поэтому ВОЗ рекомендует с осторожностью интерпретировать результаты исследований. В последующие годы был проведен ряд исследований, в том числе зарубежных [35, 36], подтверждающих противовирусное действие арбидола. В 2012 г. фирма-производитель препарата арбидол «Фармстандарт» инициировала проведение нового клинического исследования эффективности против вируса гриппа под названием «АРБИТР» [37]. Согласно промежуточным результатам [38] прием препарата в течение первых 2–3 суток приводил к облегчению тяжести заболевания, уменьшению выраженности симптомов и интоксикации. В 2017 г. американские ученые с использованием рентгеноструктурного анализа подтвердили, что молекула арбидола действительно связывается с гемагглютинином вируса гриппа и блокирует его [39].

В настоящий момент ведутся интенсивные исследования и разработка препаратов, оказывающих ингибирующее действие на гемагглютинин вируса гриппа. Особый интерес представляют препараты на основе моноклональных антител. В 2009–2011 гг. появились сведения об исследованиях препаратов CR6261 [40] и CR8020 [41] на основе человеческих моноклональных антител к НА вируса гриппа. Было показано, что данные препараты обладали нейтрализующим действием в отношении 5 штаммов вируса гриппа H5N1 и H1N1. При применении у мышей в течение 5 дней после заражения защищали их от летального исхода. Сейчас данные препараты находятся на стадии клинических исследований 2-й фазы для оценки эффективности у инфицированных гриппом пациентов [42, 43].

Противогриппозные препараты других классов

В 2018 г. появилась информация о проведении в Японии клинических исследований [44] нового единственного в своем классе противовирусного препарата – *балоксавира марбоксил* (рисунок 5).

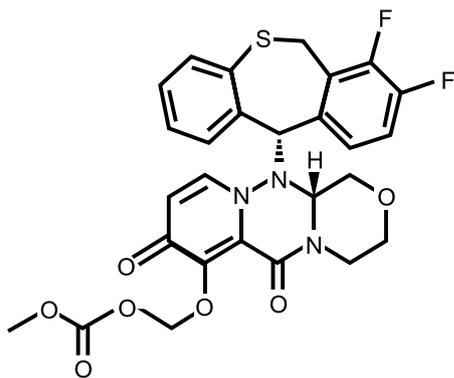


Рисунок 5. Структурная формула балоксавира марбоксила (ксофлюза)

Figure 5. The structural formula of baloxavir marboxyl (xoflusa)

Действие балоксавира связано с подавлением репликации вируса гриппа [45]. После попадания вируса в клетку и высвобождения геномной РНК первоначально происходит синтез мРНК для дальнейшего производства вирусных частиц. Инициацию синтеза мРНК осуществляет кэп-зависимая эндонуклеаза, которая образует кэпированный праймер для работы вирусной РНК-полимеразы. Балоксавир, связываясь с кэп-зависимой эндонуклеазой, блокирует ее функцию и последующий синтез мРНК.

По данным клинических исследований балоксавир имел достаточную эффективность против вируса гриппа, применение препарата приводило к сокращению продолжительности симптоматики приблизительно на сутки (23–28 ч.), по сравнению с группой плацебо. Однако неблагоприятные явления были зарегистрированы у 20 % пациентов, в сравнении с 24,5 % группы плацебо и группы осельтамивира. Явным преимуществом балоксавира является его однократное применение в течение первых 48 ч. после появления симптоматики. В данный момент препарат одобрен в Японии и США, и в дальнейшем ожидается появление его на рынках других стран.

Еще одним экспериментальным противовирусным препаратом, исследования которого также проходят в Японии, является *фавипиравир* (рисунок 6).

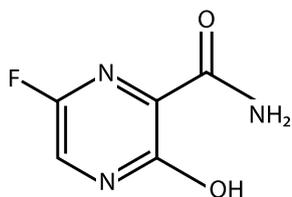


Рисунок 6. Структурная формула фавипиравира

Figure 6. Structural formula of favipiravir

По результатам исследований у фавипиравира была выявлена активность в отношении широко спектра РНК-содержащих вирусов, таких как вирус

гриппа (А, В и С), вирус лихорадки Западного Нила, вирус желтой лихорадки, вирус ящура [46], а также на модели мышей была показана эффективность против вируса Эбола. Фавипиравир так же, как и балоксавир, блокирует репликацию вируса гриппа, прямо влияя на его воспроизводство. Его мишенью является важный для репликации фермент РНК-зависимая РНК-полимераза. На этапе доклинических исследований фавипиравир проявил более высокую эффективность и безопасность *in vitro* и *in vivo* по сравнению с ингибиторами NA и М2-белка [47]. В настоящий момент препарат проходит клинические испытания 3-й фазы в Японии и США. Имея широкий спектр противовирусной активности, фавипиравир имеет высокие шансы вырваться в лидеры среди противогриппозных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грипп – одна из главных проблем общественного здравоохранения. Наиболее эффективный способ борьбы с гриппом является профилактика. Основу профилактики составляет ежегодная вакцинация. Однако вакцины необходимо периодически обновлять из-за возникновения новых вариаций вируса гриппа. Современная терапия гриппа включает в себя два основных класса соединений – ингибиторы NA и ингибиторы М2-белка. Блокаторы М2, такие как амантадин и римантадин, потеряли свою актуальность в связи с развитием высокой устойчивости к ним вирусов гриппа. Ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир, занамивир все еще эффективны против гриппозной инфекции, однако наличие серьезных побочных эффектов, а также появление устойчивых к ним вирусов гриппа приводит к ограничениям в применении этих препаратов. Российский препарат арбидол (умифеновир) показал высокие эффективность и безопасность в клинических исследованиях, но по данным экспертов ВОЗ, его эффективность необходимо дополнительно исследовать. Создание новых или модификация существующих соединений играет важную роль в борьбе с гриппом.

Для реанимирования противовирусных свойств адамантанов было синтезировано соединение, производное римантадина, гистидил-1-адамантаилэтиламин, которое продемонстрировало достаточную противовирусную активность на этапе доклинических испытаний. В дальнейшем после прохождения клинических исследований данная субстанция может стать активным фармацевтическим ингредиентом лекарственного препарата.

Препараты балоксавир и фавипиравир – новое поколение противовирусных средств, находящихся на этапе исследования эффективности и безопасности у пациентов с гриппом. По завершению клинических испытаний препараты могут войти в список наиболее эффективных для профилактики и лечения гриппозной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

- Iuliano A. D., Roguski K. M., Chang H. H., Muscatello D. J., Palekar R., Tempia S., Cohen C., Gran J. M., Schanzer D., Cowling B. J., Wu P., Kyndt J., Ang L. W., Park M., Redlberger-Fritz M., Yu H., Espenhain L., Krishnan A., Emukule G., van Asten L., Pereira da Silva S., Aungkulanon S., Buchholz U., Widdowson M. A., Bresee J. S. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1285–1300. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- Hay A. J., Gregory V., Douglas A. R., Lin Y. P. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356 (1416): 1861–1870. Doi: 10.1098 / rstb.2001.0999.
- Bearman G. M., Shankaran S., Elam K. Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2010; 5 (2): 152–156.
- Ferguson N., Eckard L., Epperson W. B., Long L. P., Smith D., Huston C., Genova S., Webby R., Wan X. F. Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology*. 2015; 486: 28–34. Doi: 10.1016/j.virol.2015.08.030.
- Hutchinson E. C. Influenza Virus. *Trends Microbiol*. 2018; 26 (9): 809–810. Doi: 10.1016/j.tim.2018.05.013.
- Jagadesh A., Salam A. A., Mudgal P. P., Arunkumar G. Influenza virus neuraminidase (NA): a target for antivirals and vaccines. *Arch Virol*. 2016; 161(8): 2087–2094. Doi: 10.1007/s00705-016-2907-7.
- Tong S., Zhu X., Li Y., Shi M., Zhang J., Bourgeois M., Yang H., Chen X., Recuenco S., Gomez J., Chen L. M., Johnson A., Tao Y., Dreyfus C., Yu W., McBride R., Carney P. J., Gilbert A. T., Chang J., Guo Z., Davis C. T., Paulson J. C., Stevens J., Rupprecht C. E., Holmes E. C., Wilson I. A., Donis R. O. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2013; 9(10): e1003657. Doi: 10.1371/journal.ppat.1003657.
- Pinto L. H., Holsinger L. J., Lamb R. A. Influenza virus M2 protein has ion channel activity. *Cell*. 1992; 69(3): 517–528. Doi: 10.1016/0092-8674(92)90452-i.
- Голубовская О. А., Шкурба А. В. Вакцинопрофилактика гриппа в современных условиях. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2013; 3(06): 145–154.
- Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*. 2003; 21 (16): 1776–1779. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00071-9.
- Mossad S. B. Influenza update 2018–2019: 100 years after the great pandemic. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85(11): 861–869. Doi: 10.3949/ccjm.85a.18095.
- Safety/Efficacy Study of Seqirus A/H7N9 IIV With or Without MF59(R) Adjuvant to Prevent Avian Influenza. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2018] – [cited 2019 Nov 22]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/keydates/NCT03682120>.
- Safety and Immunogenicity Study of an Influenza Vaccination Strategy Including a H3N2 M2SR Prime Followed by a Seasonal Quadrivalent Inactivated Vaccine Boost in a Pediatric Population 9–17 Years Old ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2018] – [cited 2019 Nov 22]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553940>.
- Shtyrya Y. A., Mochalova L. V., Bovin N. V. Influenza virus neuraminidase: structure and function. *Acta Naturae*. 2009; 1(2): 26–32.
- Cohen M., Zhang X. Q., Senaati H. P., Chen H. W., Varki N. M., Schooley R. T., Gagneux P. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. *Virol J*. 2013; 10: 321. Doi: 10.1186/1743-422X-10-321.
- Ison M. G. Antiviral Treatments. *Clin Chest Med*. 2017; 38(1): 139–153. Doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.008.
- Dobson J., Whitley R. J., Pocock S., Monto A. S. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015; 385(9979): 1729–1737. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1.
- Jefferson T., Jones M. A., Doshi P., Del Mar C. B., Hama R., Thompson M. J., Spencer E. A., Onakpoya I., Mahtani K. R., Nunan D., Howick J., Heneghan C. J. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: CD008965. Doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Dharan N. J., Gubareva L. V., Meyer J. J., Okomo-Adhiambo M., McClinton R. C., Marshall S. A., St George K., Epperson S., Brammer L., Klimov A. I., Bresee J. S., Fry A. M. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA*. 2009; 301(10): 1034–1041. Doi: 10.1001/jama.2009.294.
- Hurt A. C., Holien J. K., Parker M. W., Barr I. G. Oseltamivir resistance and the H274Y neuraminidase mutation in seasonal, pandemic and highly pathogenic influenza viruses. *Drugs*. 2009; 69(18): 2523–2531. Doi: 10.2165/11531450-000000000-00000.
- Nieva J. L., Madan V., Carrasco L. Viroporins: structure and biological functions. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10(8): 563–574. Doi: 10.1038/nrmicro2820.
- Nieto-Torres J. L., Verdiá-Báguena C., Castaño-Rodríguez C., Aguilera V. M., Enjuanes L. Relevance of Viroporin Ion Channel Activity on Viral Replication and Pathogenesis. *Viruses*. 2015; 7(7): 3552–3573. Doi: 10.3390/v7072786.
- Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C., Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2: CD001169. Doi: 10.1002/14651858.CD001169.pub3.
- Bright R. A., Medina M. J., Xu X., Perez-Oroz G., Wallis T. R., Davis X. M., Povinelli L., Cox N. J., Klimov A. I. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*. 2005; 366(9492): 1175–1181. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67338-2.
- Bright R. A., Shay D. K., Shu B., Cox N. J., Klimov A. I. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006; 295(8): 891–894. Doi: 10.1001/jama.295.8.joc60020.
- Fiore A. E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J. S., Uyeki T. M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(1): 1–24.
- Шибнев В. А., Гараев Т. М., Финогенова М. П., Шевченко Е. С., Бурцева Е. И. Новые производные адамантана, способные преодолеть резистентность вирусов гриппа А(H1N1)pdm2009 и А(H3N2) к «ремантадину». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153(2): 200–202.
- Щелканов М. Ю., Шибнев В. А., Финогенова М. П., Федякина И. Т., Гараев Т. М., Маркова Н. В., Кириллов И. М. Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа А(H1N1)pdm09 на модели *in vivo*. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(2): 37–40.
- Jiang S., Li R., Du L., Liu S. Roles of the hemagglutinin of influenza A virus in viral entry and development of antiviral therapeutics and vaccines. *Protein Cell*. 2010; 1(4): 342–354. Doi: 10.1007/s13238-010-0054-6.
- Leneva I. A., Russell R. J., Boriskin Y. S., Hay A. J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res*. 2009; 81(2): 132–140. Doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
- Nasser Z. H., Swaminathan K., Müller P., Downard K. M. Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry. *Antiviral Res*. 2013; 100(2): 399–406. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.021.
- Ленева И. А., Гуськова Т. А. Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований. *Русский медицинский журнал*. 2008; 29(16): 3–7.
- Бурцева Е. И., Шевченко Е. С., Ленева И. А., Меркулова Л. Н., Оскерко Т. А., Шляпникова О. В., Заплатников А. Л., Шустер А. М., Слепушкин А. Н. Чувствительность к ремантадину и Арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004–2005 г. *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(2): 24–29.

34. World Health Organisation (WHO) (2010) WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. Part II: Review of evidence. Available at: https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt_part2.pdf?ua=1.
35. Liu Q., Xiong H. R., Lu L., Liu Y. Y., Luo F., Hou W., Yang Z. Q. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A(H1N1) virus infection. *Acta Pharmacol Sin.* 2013; 34(8): 1075–1083. Doi: 10.1038/aps.2013.54.
36. Wang Y., Ding Y., Yang C., Li R., Du Q., Hao Y., Li Z., Jiang H., Zhao J., Chen Q., Yang Z., He Z. Inhibition of the infectivity and inflammatory response of influenza virus by Arbidol hydrochloride in vitro and in vivo (mice and ferret). *Biomed Pharmacother.* 2017; 91: 393–401. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.091.
37. A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR). ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2012] – [cited 2020 Jan 19]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01651663>.
38. Киселев О. И., Малеев В. В., Деева Э. Г., Ленева И. А., Селькова Е. П., Осипова Е. А., Обухов А. А., Надоров С. А., Куликова Е. В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив.* 2015; 87(1): 88–96. Doi: 10.17116/terarkh201587188-96.
39. Kadam R. U., Wilson I. A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114(2): 206–214. Doi: 10.1073/pnas.1617020114.
40. Throsby M., van den Brink E., Jongeneelen M., Poon L. L., Alard P., Cornelissen L., Bakker A., Cox F., van Deventer E., Guan Y., Cinatl J., ter Meulen J., Lasters I., Carsetti R., Peiris M., de Kruijff J., Goudsmit J. Heterosubtypic neutralizing monoclonal antibodies cross-protective against H5N1 and H1N1 recovered from human IgM+ memory B cells. *PLoS One.* 2008; 3(12): e3942. Doi: 10.1371/journal.pone.0003942.
41. Ekiert D. C., Friesen R. H., Bhabha G., Kwaks T., Jongeneelen M., Yu W., Ophorst C., Cox F., Korse H. J., Brandenburg B., Vogels R., Brakenhoff J. P., Kompier R., Koldijk M. H., Cornelissen L. A., Poon L. L., Peiris M., Koudstaal W., Wilson I. A., Goudsmit J. A highly conserved neutralizing epitope on group 2 influenza A viruses. *Science.* 2011; 333(6044): 843–850. Doi: 10.1126/science.1204839.
42. Evaluation of the Protective Efficacy and Safety of CR8020 in an Influenza Challenge. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2013] – [cited 2020 Jan 19]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/keydates/NCT03682120>.
43. Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Efficacy and Safety of CR6261 in an H1N1 Influenza Healthy Human Challenge Model. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2015] – [cited 2020 Jan 19]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02371668>.
44. Hayden F. G., Sugaya N., Hirotsu N., Lee N., de Jong M. D., Hurt A. C., Ishida T., Sekino H., Yamada K., Portsmouth S., Kawaguchi K., Shishido T., Arai M., Tsuchiya K., Uehara T., Watanabe A. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018; 379(10): 913–923. Doi: 10.1056/NEJMoa1716197.
45. Takashita E., Morita H., Ogawa R., Nakamura K., Fujisaki S., Shirakura M., Kuwahara T., Kishida N., Watanabe S., Odagiri T. Susceptibility of Influenza Viruses to the Novel Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir Marboxil. *Front Microbiol.* 2018; 9: 3026. Doi: 10.3389/fmicb.2018.03026.
46. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., Sakamoto K., Smee D. F., Barnard D. L., Gowen B. B., Julander J. G., Morrey J. D. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009; 82(3): 95–102. Doi: 10.1016/j.antiviral.2009.02.198.
47. Furuta Y., Gowen B. B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D. F., Barnard D. L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013; 100(2): 446–454. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.

REFERENCES

1. Iuliano A. D., Roguski K. M., Chang H. H., Muscatello D. J., Palekar R., Tempia S., Cohen C., Gran J. M., Schanzer D., Cowling B. J., Wu P., Kyncl J., Ang L. W., Park M., Redlberger-Fritz M., Yu H., Espenhain L., Krishnan A., Emukule G., van Asten L., Pereira da Silva S., Aungkulanon S., Buchholz U., Widdowson M. A., Bresee J. S. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018; 391(10127): 1285–1300. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
2. Hay A. J., Gregory V., Douglas A. R., Lin Y. P. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001; 356 (1416): 1861–1870. Doi: 10.1098/rstb.2001.0999.
3. Bearman G. M., Shankaran S., Elam K. Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2010; 5 (2): 152–156.
4. Ferguson L., Eckard L., Epperson W. B., Long L. P., Smith D., Huston C., Genova S., Webby R., Wan X. F. Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology.* 2015; 486: 28–34. Doi: 10.1016/j.virol.2015.08.030.
5. Hutchinson E. C. Influenza Virus. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (9): 809–810. Doi: 10.1016/j.tim.2018.05.013.
6. Jagadesh A., Salam A. A., Mudgal P. P., Arunkumar G. Influenza virus neuraminidase (NA): a target for antivirals and vaccines. *Arch Virol.* 2016; 161(8): 2087–2094. Doi: 10.1007/s00705-016-2907-7.
7. Tong S., Zhu X., Li Y., Shi M., Zhang J., Bourgeois M., Yang H., Chen X., Recuenco S., Gomez J., Chen L. M., Johnson A., Tao Y., Dreyfus C., Yu W., McBride R., Carney P. J., Gilbert A. T., Chang J., Guo Z., Davis C. T., Paulson J. C., Stevens J., Rupprecht C. E., Holmes E. C., Wilson I. A., Donis R. O. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 2013; 9(10): e1003657. Doi: 10.1371/journal.ppat.1003657.
8. Pinto L. H., Holsinger L. J., Lamb R. A. Influenza virus M2 protein has ion channel activity. *Cell.* 1992; 69(3): 517–528. Doi: 10.1016/0092-8674(92)90452-i.
9. Golubovskaja O. A., Shkurba A. V. Flu vaccinal prevention in modern conditions. *Clinical Infectology and Parasitology.* 2013; 3(06): 145–154 (in Russ.).
10. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine.* 2003; 21 (16): 1776–1779. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00071-9.
11. Mossad S. B. Influenza update 2018–2019: 100 years after the great pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2018; 85(11): 861–869. Doi: 10.3949/ccjm.85a.18095.
12. Safety/Efficacy Study of Seqirus A/H7N9 IIV With or Without MF59(R) Adjuvant to Prevent Avian Influenza. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2018] – [cited 2019 Nov 22]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/keydates/NCT03682120>.
13. Safety and Immunogenicity Study of an Influenza Vaccination Strategy Including a H3N2 M2SR Prime Followed by a Seasonal Quadrivalent Inactivated Vaccine Boost in a Pediatric Population 9–17 Years Old. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2018] – [cited 2019 Nov 22]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553940>.
14. Shtyrya Y. A., Mochalova L. V., Bovin N. V. Influenza virus neuraminidase: structure and function. *Acta Naturae.* 2009; 1(2): 26–32.
15. Cohen M., Zhang X. Q., Senaati H. P., Chen H. W., Varki N. M., Schooley R. T., Gagneux P. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. *Virol J.* 2013; 10: 321. Doi: 10.1186/1743-422X-10-321.
16. Ison M. G. Antiviral Treatments. *Clin Chest Med.* 2017; 38(1): 139–153. Doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.008.
17. Dobson J., Whitley R. J., Pocock S., Monto A. S. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015; 385(9979): 1729–1737. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1.
18. Jefferson T., Jones M. A., Doshi P., Del Mar C. B., Hama R., Thompson M. J., Spencer E. A., Onakpoya I., Mahtani K. R., Numan D., Howick J., Heneghan C. J. Neuraminidase inhibitors for preventing and

- treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD008965. Doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
19. Dharan N. J., Gubareva L. V., Meyer J. J., Okomo-Adhiambo M., McClinton R. C., Marshall S. A., St George K., Epperson S., Brammer L., Klimov A. I., Bresee J. S., Fry A. M. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA.* 2009; 301(10): 1034–1041. Doi: 10.1001/jama.2009.294.
 20. Hurt A. C., Holien J. K., Parker M. W., Barr I. G. Oseltamivir resistance and the H274Y neuraminidase mutation in seasonal, pandemic and highly pathogenic influenza viruses. *Drugs.* 2009; 69(18): 2523–2531. Doi: 10.2165/11531450-000000000-00000.
 21. Nieva J. L., Madan V., Carrasco L. Viroporins: structure and biological functions. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10(8): 563–574. Doi: 10.1038/nrmicro2820.
 22. Nieto-Torres J. L., Verdiá-Báguena C., Castaño-Rodríguez C., Aguilera V. M., Enjuanes L. Relevance of Viroporin Ion Channel Activity on Viral Replication and Pathogenesis. *Viruses.* 2015; 7(7): 3552–3573. Doi: 10.3390/v7072786.
 23. Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C., Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2: CD001169. Doi: 10.1002/14651858.CD001169.pub3.
 24. Bright R. A., Medina M. J., Xu X., Perez-Oronoz G., Wallis T. R., Davis X. M., Povinelli L., Cox N. J., Klimov A. I. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet.* 2005; 366(9492): 1175–1181. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67338-2.
 25. Bright R. A., Shay D. K., Shu B., Cox N. J., Klimov A. I. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA.* 2006; 295(8): 891–894. Doi: 10.1001/jama.295.8.joc60020.
 26. Fiore A. E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J. S., Uyeki T. M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60(1): 1–24.
 27. Shibnev V. A., Garaev T. M., Finogenova M. P., Shevchenko E. S., Burtseva E. I. New adamantane derivatives can overcome resistance of influenza A(H1N1)pdm2009 and A(H3N2) viruses to «remantadine». *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012; 153(2): 200–202 (in Russ.).
 28. Shhelkanov M. Ju., Shibnev V. A., Finogenova M. P., Fedjakina I. T., Garaev T. M., Markova N. V., Kirillov I. M. The antiviral activity of the adamantane derivatives against the influenza virus A (H1N1) pdm09 model in vivo. *Problems of virology.* 2014; 59(2): 37–40 (in Russ.).
 29. Jiang S., Li R., Du L., Liu S. Roles of the hemagglutinin of influenza A virus in viral entry and development of antiviral therapeutics and vaccines. *Protein Cell.* 2010; 1(4): 342–354. Doi: 10.1007/s13238-010-0054-6.
 30. Leneva I. A., Russell R. J., Boriskin Y. S., Hay A. J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res.* 2009; 81(2): 132–140. Doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
 31. Nasser Z. H., Swaminathan K., Müller P., Downard K. M. Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry. *Antiviral Res.* 2013; 100(2): 399–406. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.021.
 32. Leneva I. A., Gus'kova T. A. Arbidol is an effective drug for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections: a review of clinical trial results. *Russian medical journal.* 2008; 29(16): 3–7 (in Russ.).
 33. Burtseva Ye. I., Shevchenko Ye. S., Leneva I. A., Merkulova L. N., Oskerko T. A., Shlyapnikova O. V., Zaplatnikov A. L., Shuster A. M., Slepushkin A. N. Rimantadine and arbidol sensitivity of influenza viruses that caused epidemic morbidity rise in Russia in the 2004–2005 season. *Problems of virology.* 2007; 52(2): 24–29 (in Russ.).
 34. World Health Organisation (WHO) (2010) WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. Part II: Review of evidence. Available at: https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt_part2.pdf?ua=1.
 35. Liu Q., Xiong H. R., Lu L., Liu Y. Y., Luo F., Hou W., Yang Z. Q. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A(H1N1) virus infection. *Acta Pharmacol Sin.* 2013; 34(8): 1075–1083. Doi: 10.1038/aps.2013.54.
 36. Wang Y., Ding Y., Yang C., Li R., Du Q., Hao Y., Li Z., Jiang H., Zhao J., Chen Q., Yang Z., He Z. Inhibition of the infectivity and inflammatory response of influenza virus by Arbidol hydrochloride in vitro and in vivo (mice and ferret). *Biomed Pharmacother.* 2017; 91: 393–401. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.091.
 37. A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR). ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2012] – [cited 2020 Jan 19]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01651663>.
 38. Kiselev O. I., Maleev V. V., Deeva E. G., Leneva I. A., Selkova E. P., Osipova E. A., Obukhov A. A., Nadorov S. A., Kulikova E. V. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: Preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Therapeutic Archive.* 2015; 87(1): 88–96 (in Russ.).
 39. Kadam R. U., Wilson I. A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(2): 206–214. Doi: 10.1073/pnas.1617021114.
 40. Throsby M., van den Brink E., Jongeneelen M., Poon L. L., Alard P., Cornelissen L., Bakker A., Cox F., van Deventer E., Guan Y., Cinatl J., ter Meulen J., Lasters I., Carsetti R., Peiris M., de Kruijf J., Goudsmit J. Heterosubtypic neutralizing monoclonal antibodies cross-protective against H5N1 and H1N1 recovered from human IgM+ memory B cells. *PLoS One.* 2008; 3(12): e3942. Doi: 10.1371/journal.pone.0003942.
 41. Ekiert D. C., Friesen R. H., Bhabha G., Kwaks T., Jongeneelen M., Yu W., Ophorst C., Cox F., Korse H. J., Brandenburg B., Vogels R., Brakenhoff J. P., Kompier R., Koldijk M. H., Cornelissen L. A., Poon L. L., Peiris M., Koudstaal W., Wilson I. A., Goudsmit J. A highly conserved neutralizing epitope on group 2 influenza A viruses. *Science.* 2011; 333(6044): 843–850. Doi: 10.1126/science.1204839.
 42. Evaluation of the Protective Efficacy and Safety of CR8020 in an Influenza Challenge. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2013] – [cited 2020 Jan 19]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/keydates/NCT03682120>.
 43. Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Efficacy and Safety of CR6261 in an H1N1 Influenza Healthy Human Challenge Model. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [2015] – [cited 2020 Jan 19]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02371668>.
 44. Hayden F. G., Sugaya N., Hirotsu N., Lee N., de Jong M. D., Hurt A. C., Ishida T., Sekino H., Yamada K., Portsmouth S., Kawaguchi K., Shishido T., Arai M., Tsuchiya K., Uehara T., Watanabe A. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018; 379(10): 913–923. Doi: 10.1056/NEJMoa1716197.
 45. Takashita E., Morita H., Ogawa R., Nakamura K., Fujisaki S., Shirakura M., Kuwahara T., Kishida N., Watanabe S., Odagiri T. Susceptibility of Influenza Viruses to the Novel Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir Marboxil. *Front Microbiol.* 2018; 9: 3026. Doi: 10.3389/fmicb.2018.03026.
 46. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., Sakamoto K., Smeets D. F., Barnard D. L., Gowen B. B., Julander J. G., Morrey J. D. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009; 82(3): 95–102. Doi: 10.1016/j.antiviral.2009.02.198.
 47. Furuta Y., Gowen B. B., Takahashi K., Shiraki K., Smeets D. F., Barnard D. L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013; 100(2): 446–454. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.