

О.С. Богорад-Кобельська, Н.М. Жолобак, З.М. Олевінська, М.Я.Співак

## Ативність похідних дифенілу на різних модельних системах вірус–клітина

*На двох модельних системах L929/BBC та RF/ВПГ-1 в умовах in vitro вивчали протівірусну активність нових структурних аналогів тилорону дигідрохлориду: 4,4'-біс-[2-(діетиламіно)етокси]дифеніл дигідрохлориду та 2-метоксикарбоніл-4-4'-біс-[2-(діетиламіно)етокси]дифеніл дигідрохлориду. Використовували дві схеми внесення дослідних сполук: профілактичну та лікувальну. Застосування профілактичної схеми внесення дослідних сполук підтверджує існування кореляції між продукцією інтерферону під дією сполук та їх протівірусною активністю. Показано, що дифеніли здатні пригнічувати розвиток вірусного цитопатичного ефекту, спричиненого ДНК- і РНК-вмісними вірусами. Похідні дифенілу значно менш токсичні, ніж тилорон, і можуть розглядатися як сполуки, перспективні для подальших досліджень при створенні нових протівірусних препаратів.*

*Ключові слова: аміксин ІС, тилорон, похідні дифенілу, протівірусна активність, ДНК- та РНК-вмісні віруси.*

### ВСТУП

Незважаючи на інтенсивні дослідження, що ведуться в усьому світі, кількість протівірусних препаратів обмежена, а для окремих інфекційних захворювань їх зовсім немає. Це пов'язано із особливостями життєвого циклу вірусів. Зокрема, за умови тривалої персистенції в організмі віруси (віруси грипу, інфекційної анемії коней тощо) здатні змінювати свої властивості. Інтенсивне використання етіотропних протівірусних речовин з вузьконаправленим механізмом дії супроводжується селекцією резистентних штамів як серед ДНК- [13, 18, 23], так і РНК-вмісних вірусів [14, 16].

Епідемії грипу, викликаються РНК-вмісними вірусами грипу різних типів. Серед ДНК-вмісних одними із найбільш поширених і неконтрольованих є віруси групи герпесу, які здатні вражати практично всі органи та системи людського організму, передаватися різноманітними шляхами, а також викликати різні форми інфекції – гостру, латентну та хронічну. Відомо, що

хвороби, зумовлені вірусом простого герпесу (ВПГ) посідають друге місце після грипу як причина смертності від вірусних інфекцій.

Вибір протівірусного препарату пов'язаний з особливостями процесів репродукції вірусів в ураженому організмі. Так, при терапії герпесу шкіри, очей, статевих органів, цитомегалії та інфекцій, спричинених вірусами віспи, особливого поширення набули аномальні нуклеозиди. Важливо відмітити, що протівірусна дія аномальних нуклеозидів значно посилюється при використанні препаратів з різними мішенями дії. Для терапії інфекції грипу розроблені та пропонуються препарати з вузьким спектром дії, які впливають тільки на певний тип вірусу грипу. У разі циркуляції в процесі епідемії вірусів грипу різного типу такий підхід значно обмежує можливості ефективного лікування.

Альтернативою пошуку нових вузько-специфічних протівірусних засобів є відкриття нових препаратів, здатних індукувати продукцію організмом хворого

© О.С. Богорад-Кобельська, Н.М. Жолобак, З.М. Олевінська, М.Я.Співак

власного (ендогенного) інтерферону (ІФН). Такі препарати мають широкий спектр противірусної дії та високу ефективність. Застосування його індукторів зводить нанівець основні побічні ефекти використання екзогенного ІФН – лімфопенію, грипоподібні симптоми (головний біль, лихоманку, болі у суглобах і м'язах), а також не провокують, на відміну від рекомбінантного ІФН, утворення антиінтерферонових антитіл, що нейтралізують екзогенний ІФН [7, 21].

Серед низькомолекулярних синтетичних препаратів-індукторів ІФН одним з широко відомих є аміксин ІС (тилорон дигідрохлорид). Завдяки противірусній, інтерфероніндукувальній та імунотулювальній активності, його застосовують при інфекційних захворюваннях різноманітної етіології, у клінічній імунології, онкології [1, 6, 17, 20]. Проте при використанні тилорону (як і будь-якої іншої біологічно активної сполуки) існують певні обмеження. Введення препарату у надвисоких дозах може викликати порушення ліпідного та вуглеводного обміну [11, 15, 22], які зникають після припинення терапії.

Для того щоб мати великий арсенал противірусних засобів у боротьбі з ДНК- і РНК-вмісними вірусами та для розширення можливості вирішення проблеми їх резистентності слід досліджувати нові противірусні речовини. До таких перспективних сполук відносяться аналоги тилорону – похідні дифенілу. Так, противірусну активність гліюксильованих похідних останнього було показано *in vivo* на моделі вірусів грипу А-PR8 і мишачого гепатиту MHV<sub>3</sub> [12].

У наших експериментах *in vivo* продемонстровано, що сполуки, які містять у своїй структурі дифенільний фрагмент замість флуоренового, менш токсичні, ніж тилорон гідрохлорид та індукують вищий титр ІФН в організмі експериментальних тварин [10], а також проявляють противірусну активність на моделі герпе-

тичного менінгоенцефаліту мишей [9]. Варто відзначити, що формування інтерферонові відповіді та противірусної резистентності в організмі пов'язане з каскадом імунологічних реакцій, до яких залучені всі системи та органи. Для культури клітин ефект пов'язаний із безпосереднім впливом речовини на модельну систему вірус-клітина-господар. Такий підхід дає змогу наблизитися до розуміння механізму дії речовини, визначити на які етапи репродукції вірусу вона впливає, через активацію яких сигнальних шляхів.

Метою нашої роботи було вивчення противірусної активності похідних дифенілу в культурі перещеплюваних клітин мишей і щурів на моделі РНК- і ДНК-вмісних вірусів.

## МЕТОДИКА

У роботі використовували 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуоренон-9 дигідрохлорид (тилорон дигідрохлорид, препарат аміксин ІС) [2], а також його аналоги – 4,4'-біс-[2-(діетиламіно)етокси]дифеніл дигідрохлорид (1) та 2-метоксикарбоніл-4-4'-біс-[2-(діетиламіно)етокси]дифеніл дигідрохлорид (2) [8], люб'язно надані для дослідження С.О. Фернандес де Рівас та к.х.н. С.А. Ляховим (Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України). Для приготування базового розчину вказані сполуки розчиняли у дистильованій воді до концентрації 2,0 мг/мл.

В експериментах використовували лінії клітин L929 (перевивні фібробласти зі сполучної тканини миші СЗН/An, сублінія "а") та RF (іморталізовані ембріональні клітини щура лінії Вістар), отримані з Клітинного Банку Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України.

Клітини вирощували у моношаровій культурі у скляних флаконах з площею дна 38,5 см<sup>2</sup> у поживному середовищі 199,

що містить 0,68 ммоль/л L-глутаміну (НВП «Біо-Тест-Лабораторія», Україна) з додаванням 10%-ї ембріональної телячої сироватки («Sigma», США), 25 ммоль/л НЕРЕС (рН 7,4; «Serva», Німеччина) та 1,0 мкг/мл канаміцину при 37 °С в умовах постійного рівня CO<sub>2</sub> (5 %). Клітини пересівали кожні 2–3 доби. Оптимальна щільність клітин при пересіванні становила 1–3 · 10<sup>4</sup> клітин/см<sup>2</sup>.

Для вивчення токсичності та проти-вірусної активності використовували клітини, що знаходяться у логарифмічній фазі росту. Їх знімали з поверхні флаконів за допомогою 0,02%-го розчину Версена, ресуспендували у поживному середовищі та доводили до концентрації у суспензії до 5 · 10<sup>4</sup> клітин/мл. У 96-лункові плоскодонні планшети («Sarstedt», Німеччина) вносили 0,1 мл вказаної суспензії та інкубували в термостаті з постійним рівнем CO<sub>2</sub> (5 %) при 37 °С до утворення моношару клітин. У вказаних умовах моношар клітин утворювався впродовж 24 год.

Для вивчення токсичності дослідних сполук їх додавали до моношару клітин у концентраціях 1,0–2,0 мг/мл з послідовним двократним розведенням. Планшети інкубували впродовж 24 год при 37 °С. Цілісність плазматичної мембрани досліджуваних клітин визначали за відсутністю їх забарвлення 0,5%-м розчином трипанового синього. Токсичність сполуки оцінювали за її максимально витримуваною концентрацією (МВК). За МВК приймали таку концентрацію сполуки (мікрограм на мілілітр), що призводила до загибелі не більше ніж 10 % клітин порівняно з контролем. Як контроль використовували клітини, не оброблені дослідними сполуками.

Противірусну активність обраних речовин досліджували на двох модельних системах: клітини лінії L929 проти тест-вірусу везикулярного стоматиту (ВВС) і клітини лінії RF проти тест-вірусу простого герпесу 1 типу (ВПГ-1). Також використо-

ували дві стандартні схеми внесення дослідних препаратів [5]. Сполуки додавали до середовища культивування у концентрації, що не перевищувала МВК, з послідовним двократним розведенням за 24 год до (профілактична схема) або через 30–60 хв після (для РНК- чи ДНК- вмісного вірусу відповідно, лікувальна схема) інфікування клітин тест-вірусом (100 ТЦД<sub>50</sub> – тканинна цитопатична доза вірусу, яка спричинює ураження 50 % клітин моношару у 50,0 мкл середовища 199). Планшети інкубували у термостаті при 37 °С до настання повної деструкції клітин у контролі вірусу (для ВВС – 1 доба, для ВПГ-1–3 доби). Як позитивний контроль використовували клітини, не оброблені дослідними сполуками, інфіковані відповідним тест-вірусом. Кількість живих клітин (для визначення ступеня пригнічення вірусоспецифічного цитопатичного ефекту) підраховували після їх фарбування кристалічним-фіолетовим [19]. Для цього з лунок видаляли надосадову рідину, а до клітин на 15 хв вносили 0,2%-й розчин фарбника Crystal Violet («Sigma», США) у 2%-му етанолі. Фарбник видаляли, зафарбований моношар клітин промивали водою. Оптичну густину зафарбованих клітин вимірювали на спектрофотометрі з вертикальним променем Multiskan Ascent («Thermo Labsystems», Фінляндія) при довжині хвилі 540 нм.

Для оцінки противірусної активності дослідних сполук використовували значення ефективних концентрацій: ED<sub>50</sub> та ED<sub>100</sub>. За значення ED<sub>50</sub> та ED<sub>100</sub> приймали такі концентрації сполуки (у мікрограмах на 1 мл), при яких спостерігали пригнічення цитопатичного ефекту вірусу на 50 та 100 % відповідно порівняно з повною деструкцією клітин у контролі вірусу.

Отримані експериментальні результати представлені у вигляді медіани та інтерквартильного інтервалу Me(LQ–UQ), де Me – медіана, (LQ–UQ) – нижній і верхній квартилі. У всіх серіях було по 3 досліди.

Нульову гіпотезу для контрольної та відповідно кожної з дослідних груп порівняння перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні. Відмінності між групами вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Інтегральним показником токсичності сполук є МВК. Отримані значення МВК тилорону дигідрохлориду та похідних дифенілу наведені у табл. 1. Фібробласти щура виявилися більш чутливими до дії сполук, ніж миші. Для обох типів досліджених клітин сполуки 1 та 2 характеризуються значно меншою токсичністю, ніж аміксин ІС ( $P < 0,05$ ). Ряд МВК для тилорону та сполук – його структурних аналогів – має вигляд:  $2 > 1 >$  тилорон. Зважаючи на отримані результати, у подальших експериментах сполуки використовували у концентраціях, що не перевищують МВК.

Як видно з табл. 2, у клітинах L929 та FR сполука 1 та тилорон інгібують ЦПД тест-вірусу як при профілактичній, так і при лікувальній схемах застосування. Слід зазначити, що для обох типів клітин в обох схемах експерименту протівірусний ефект тилорону спостерігали за нижчої, ніж для сполук 1 та 2, концентрації.

Важливо відзначити, що діапазон ефективних протівірусних концентрацій сполуки 1 за умови профілактичної схеми застосування збігається як для ВВС, так і для ВПГ-1. За лікувальної схеми для 100%-го

пригнічення розвитку цитопатичної дози (ЦПД) ВПГ-1 в культурі клітин потрібні нижчі (більше ніж у 4 рази) її концентрації порівняно з модельною системою L929/ВВС. Сполука 2 на моделі L929/ВВС виявилася малоефективною: було знайдено концентрації, які забезпечували тільки 50%-ве пригнічення розвитку ЦПД вірусу, тоді як на моделі RF/ВПГ-1 ефективні концентрації сполуки були, незалежно від схеми застосування, більше, ніж у 4 рази нижчі. Тилорон викликав гальмування розвитку ЦПД вірусів у обох досліджених системах як за профілактичної, так і лікувальної схем, хоча для отримання протівірусного ефекту на моделі RF/ВПГ-1 було достатньо в 2 рази нижчих концентрацій, ніж для L929/ВВС. Таким чином, досліджені сполуки виявились більш ефективними на моделі RF/ВПГ-1. Можливо, виявлений ефект пов'язаний із специфікою розвитку внутрішньоклітинного вірусіндукованого процесу.

Надзвичайно цікавими є результати, отримані за умови застосування сполук за профілактичною схемою. Якщо для тилорону характерна така сама різниця в ефективності для моделей L929/ВВС та RF/ВПГ-1, як і за лікувальної схеми, то для сполуки 1 такої різниці немає:  $ED_{100}$  та  $ED_{50}$  за умови профілактичного застосування для моделей РНК- і ДНК-вмісних вірусів збігаються. Для сполуки 2 взагалі не визначено  $ED_{100}$  для моделі L929/ВВС, тоді як на моделі RF/ВПГ-1 ефективні протівірусні концентрації сполуки однаково незалежно від застосованої схеми. Отри-

**Таблиця 1. Максимально витримувані концентрації (мкг/мл) тилорону та похідних дифенілу для клітин різних ліній: фібробластів миші (L929), фібробласти щура (RF) (n = 3)**

Сполука	L929	RF
1	50,0 [25,0–50,0]	25,0 [12,5–25,0]
2	125,0 [100,0–125,0]	100,0 [50,0–100,0]
Тилорон	10,0 [5,0–10,0]	6,2 [3,1–6,2]

Примітка. Результати представлені як медіана та інтерквартильний інтервал Me [LQ–UQ].

**Таблиця 2. Протівірусна активність тилорону та похідних дифенілу на різних модельних системах: фібробласти миші (L929) проти 100 ТЦД<sub>50</sub> вірусу везикулярного стоматиту та фібробласти щура (RF) проти 100 ТЦД<sub>50</sub> вірусу простого герпесу 1-го типу**

Сполука	L929				RF			
	Профілактична схема		Лікувальна схема		Профілактична схема		Лікувальна схема	
	ED <sub>100</sub>	ED <sub>50</sub>	ED <sub>100</sub>	ED <sub>50</sub>	ED <sub>100</sub>	ED <sub>50</sub>	ED <sub>100</sub>	ED <sub>50</sub>
1	12,5 [6,2–12,5]	6,2 [6,2–12,5]	25,0 [25,0–50,0]	6,2 [6,2–12,5]	12,5 [6,2–12,5]	6,2 [6,2–12,5]	6,2 [6,2–12,5]	3,1 [1,6–3,1]
2	–	100,0 [50,0–100,0]	–	100,0 [50,0–100,0]	25,0 [25,0–50,0]	12,5 [6,2–12,5]	25,0 [25,0–50,0]	12,5 [6,2–12,5]
Тилорон	6,2 [3,1–6,2]	3,1 [3,1–3,1]	6,2 [3,1–6,2]	3,1 [1,6–3,1]	3,1 [1,6–3,1]	1,6 [0,8–1,6]	3,1 [1,6–3,1]	1,6 [0,8–1,6]

Примітка. ED<sub>100</sub> та ED<sub>50</sub> – ефективні дози сполуки (мкг/мл), потрібні для пригнічення цитопатичного ефекту вірусу на 50 та 100 % відповідно, порівняно з повною деструкцією клітин у контролі вірусу. ТЦД<sub>50</sub> – тканинна цитопатична доза вірусу, яка спричинює ураження 50 % клітин моношару.

мані відмінності в протівірусній ефективності досліджених сполук за умови профілактичного застосування можна пояснити на підставі вивченої нами раніше [3] їх здатності до індукції ІФН у культурі клітин. Якщо здатність до індукції ІФН показана для сполуки 1 та відома для тилорону [1, 6], то сполука 2 не індуктор ІФН у культурі клітин. Оскільки модельна система L929/BBC є класичною для детекції ІФН і дії сполук його індукторів, її застосування дало змогу виявити відмінності в ефективності сполук 1, 2 та тилорону гідрохлориду, що пов'язані, в тому числі, з їх впливом (чи його відсутністю) на синтез ІФН у клітині.

Для характеристики протівірусної дії вказаних речовин визначали індекс селективності (ІС) як відношення СС<sub>50</sub> (50 % цитотоксична концентрація) до ED<sub>50</sub>. Відповідно до методичних рекомендацій [4] речовину або препарат вважають такими, що виявляють значну протівірусну активність при значеннях ІС 8 та вище. Оскільки для тилорону та сполуки 1 у досліджених модельних системах ІС знаходиться в межах 8,6 – 17,1, а для сполуки 2 – 16,7 – 33,3, зроблено висновок, що взяті у дослідження похідні дифенілу є активними протівірусними сполуками.

Отже, нами показано, що структурні аналоги тилорону – дифеніли – мають високу біологічну активність, вони, як і препарат порівняння тилорон, здатні пригнічувати розвиток вірусного цитопатичного ефекту, спричиненого ДНК- і РНК-вмісними вірусами. Похідні дифенілу значно менш токсичні, ніж тилорон і можуть розглядатися як сполуки, перспективні для подальших досліджень при створенні нових протівірусних препаратів.

**О.С. Богорад-Кобельская, Н.М. Жолобак, З.М. Олевинская, М.Я.Спивак**

#### **АТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФЕНИЛА НА РАЗНЫХ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ ВИРУС–КЛЕТКА**

В работе на двух модельных системах L929/BBC и RF/ВПГ-1 в условиях *in vitro* изучали противовирусную активность новых структурных аналогов тилорона дигидрохлорида: 4,4'-бис-[2-(диэтиламино)этокси]дифенил дигидрохлорида и 2-метоксикарбонил-4-4'-бис-[2-(диэтиламино)этокси]дифенил дигидрохлорида. В экспериментах использовали две схемы внесения исследуемых веществ: профилактическую и лечебную. Использование профилактической схемы внесения веществ подтверждает факт существования корреляции между продукцией ИФН под воздействием веществ и их противовирусной активностью. Показано, что дифенилы способны угнетать развитие вирусного цитопатического эффекта, вызванного ДНК- и РНК-содержащими вирусами. Производные

дифенила значительно менее токсичны, чем тилорон, и могут рассматриваться как вещества, перспективные для дальнейших исследований с целью создания новых противовирусных препаратов.

Ключевые слова: амиксин IC, тилорон, производные дифенила, противовирусная активность, ДНК- и РНК-содержащие вирусы.

**O.S. Bogorad-Kobelska, N.M. Zholobak,  
Z.M. Olevinska, M.Ya. Spivak**

### THE ANTIVIRAL ACTIVITY OF DIPHENYL DERIVATIVES IN DIFFERENT MODEL SYSTEMS

In experiments on two model systems L929/VSV and RF/HSV-1 in vitro we have studied the antiviral activity of new structural analogues of tilorone – 4,4'-bis[2-(diethylamino)ethoxy]diphenyl dihydrochloride and 2-methoxycarbonyl-4-4'-bis[2-(diethylamino)ethoxy]diphenyl dihydrochloride. In experiments the tested substances were administered in preventive and therapeutic schemes. The preventive scheme confirms the existence of a correlation between IFN production under the influence of tested substances and their antiviral activity. It is shown that diphenyls are able to inhibit the development of viral cytopathic effect induced by DNA- and RNA-containing viruses. Diphenyl derivatives are less toxic than tilorone and could be considered as promising substances for further research to develop new antiviral drugs.

Key words: amixine IC, tilorone, diphenyl derivatives, antiviral activity, DNA-containing viruses, RNA-containing viruses.

*D.K. Zabolotnyi Institute of microbiology and virusology  
NAS of Ukraine, Kyiv.*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги // Журн. АМН України. – 1999. – 5, №1. – С. 53–66.
2. Богатський О.В., Грень А.І., Литвинова Л.О., Лемпарт Г.В. Про синтез 2,7-біс-[2-(диетиламіно)етокси]-флуорен-9-ону // Доп. АН УРСР. Сер. Б. – 1976. – №7. – С. 610–612.
3. Вотьяков В.И., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Карако Н.И., Галегов Г.А., Леонтьева Н.А. Первичное изучение антивирусных свойств синтетических и природных соединений // Метод. рекомендации. – Минск, 1986. – 25 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. Рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 379–385.
5. Ершов Ф.И. Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
6. Співак Н.Я., Белоцкий С.М. Интерферон – от молекулы до лекарства // Фізіол. журн. – 2007. – 53, №2. – С. 98–104.
7. Шай Д.С., Жолобак Н.М., Ляхов С.А., Мальцев Г.В., Фернандес де Ривас С.О., Литвинова Л.О., Андронати С.А., Співак М.Я. Інтерферогенна активність аналогів аміксину і похідних дифенілу // Мікробіол. журн. – 2007. – 69, №5. – С. 59–64.
8. Шай Д.С., Жолобак Н.М., Співак М.Я. Протигерпетична та інтерферогенна дія нових оригінальних індукторів інтерферону – аналогів аміксину // Імунологія та алергологія. – 2007. – №2. – С. 74.
9. Шай Д.С., Жолобак Н.М., Співак М.Я. Стан системи інтерферону у мишей, оброблених аміксином та його аналогами // Там само. – 2007. – №1. – С. 22 – 23.
10. Bogorad-Kobelska O.S., Zholobak N.M., Dolga O.V., Maltzev G.M., Lyakhov S.A., Andronati S.A., Spivak M.Ya. Diphenyl derivatives: cytotoxicity, antiviral and IFN-inducing activities in vitro // Intern. J. Biomedic. – 2011. – 1, №3. – P. 153–157.
11. Bredehorn T., Duncker G.I. Tilorone-induced functional changes in the rat retina // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2000. – 216, №4. – P. 219–222.
12. Cavallini G., Massarani E. The concept of a supporting moiety as applied to the synthesis of anti-viral compounds // J. Med. and Pharm. Chem. – 1959. – 1, №4. – P. 365–370.
13. Danve-Szatanek C., Aymard M., Thouvenot D., Morfin F., Agius G., Bertin I., Billaud S., Chanzy B., Coste-Burel M., Finkielstejn L., Fleury H., Hadou T., Henquell C., Lafeuille H., Lafon M.E., Le Faou A., Legrand M.C., Maille L., Mengelle C., Morand P., Morinet F., Nicand E., Omar S., Picard B., Pozzetto B., Puel J., Raoult D., Scieux C., Segondy M., Seigneurin J.M., Teyssou R., Zandotti C. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up // J. Clin. Microbiol. – 2004. – 42. – P. 242–249.
14. Delogu I., Pastorino B., Baronti C., Nougairde A., Bonnet E., de Lamballerie X. In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant // Antivir. Res. – 2011. – 90, №3. – P. 99 – 107.
15. Fischer J., Lüllmann H., Lüllmann-Rauch R. Drug-induced lysosomal storage of sulphated glycosaminoglycans // Gen. Pharmacol.: Vasc. Syst. – 1996. – 27, №8. – P. 1317–1324.
16. He G., Qiao J., Dong C., He C., Zhao L., Tian Y. Amantadine-resistance among H5N1 avian influenza viruses isolated in Northern China // Antivir. Res. – 2008. – 77, № 1. – P. 72–76.
17. Katz E., Margalith E., Winer B. Inhibition of herpes virus deoxyribonucleic acid and protein synthesis by tilorone hydrochloride // Antimicrob. Agents Chemother. – 1976. – 9, №1. – P. 189–195.
18. Malvy D., Treilhard M., Bouee S., Crochard A., Vallee D., Hasnaoui A.E., Aymard M. and the RESSAC Study Group. A retrospective, case-control study of acyclovir

- resistance in herpes simplex virus // Clin. Infect. Dis. – 2005. – **41**. – P. 320–326.
19. Medvedev A.E., Fuchs B.B., Rankhmilevich A.L. A study of the action of immunosuppressive factors from tumour cells on lymphocytes and macrophages in vitro and on the graft-versus-host reaction in mice // Biomed. Sci. – 1990. – №1. – P. 261–266.
20. Morahan P.S., Munson J.A, Baird L.G., Kaplan A.M., Regelson W. Antitumor action of pyran copolymer and tilorone against Lewis lung carcinoma and B-16 melanoma // Cancer Res. – 1974. – **34**. – P. 506–511.
21. Pestka S. The interferons: 50 years after their discovery, there is much more to learn // J. Biol. Chem. – 2007. – **282**, №28. – P. 20047–20051.
22. Prokopek M. The tilorone-induced mucopolysaccharidosis in rats: Biochemical investigations // Biochem. Pharmacol. – 1991. – **42**, №11. – P. 2187–2191.
23. Safrin S., Crumpacker C., Chatis P., Davis R., Hafner R., Rush J., Kessler H.A., Landry B., Mills J., and other members of the AIDS Clinical Trials Group. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome // N. Engl. J. Med. – 1991. – **325**, №8. – P. 551–555.

*Ин-т мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного  
НАН України, Київ  
E-mail: alenask-13@rambler.ru*

*Матеріал надійшов до  
редакції 29.04.2011*