

## ЛЕЙКОВЕРДАЗИЛЫ КАК ИНГИБИТОРЫ ЭНТЕРОВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

А. С. Волобуева<sup>1</sup>, В. В. Зарубаев<sup>2</sup>, Т. Г. Федорченко<sup>2</sup>, Г. Н. Липунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

<sup>2</sup>Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского, УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 20/22

E-mail: sasha-khrupina@mail.ru

Энтеровирусные инфекции (ЭВИ), возбудителями которых являются неполиомиелитные вирусы рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, представляют серьезную проблему для здравоохранения. Ежегодно в мире регистрируются вспышки и спорадические случаи ЭВИ с широким разнообразием клинических проявлений: от экзантемных форм до менингита, энцефалита и острого вялого паралича. На сегодня в мире отсутствуют зарегистрированные этиотропные препараты для терапии ЭВИ.

Нами была синтезирована библиотека из 21 соединения группы вердазилов и 36 соединений группы лейковердазилов [1]. Были исследованы их антиоксидантные свойства в бесклеточной системе. Изучены их цитотоксические и вирусингибирующие свойства *in vitro* с использованием вируса Коксаки В3 (штамм Nancy). Показатели токсичности (CC50, 50%-ная цитотоксическая концентрация) и активности (IC50, 50%-ная ингибирующая концентрация, SI, индекс селективности) рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 6.01). Для соединений-лидеров был охарактеризован спектр активности в отношении эпидемически актуальных изолятов энтеровирусов видов А, В и С, полученных в процессе реализации программы надзора за циркулирующими неполиомиелитными энтеровирусами в РФ. Также была исследована возможность выработки к ним резистентности и описан их предполагаемый механизм действия.

Лейковердазилы (17 из 36) в отличие от вердазилов (1 из 21) обладали выраженными вирусингибирующими свойствами (SI>10) в отношении вируса Коксаки В3 (штамм Nancy). Введение заместителей в положение 6 тетразинового кольца приводило к снижению противовирусной активности лейковердазилов. Два соединения-лидера: 2-(2,6-дифенил-1,3-дигидро-1,2,4,5-тетразин-4-ил)-1,3-бензотиазол и 2-[3-(2-тиенил)-5-фенил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]-бензотиазол обладали выраженной противовирусной активностью при инфицировании перmissive клеточных линий изолятами вирусов Коксаки А16, Коксаки В4, Коксаки В5, ЕСНО30, Коксаки А24 со значениями IC50 в микромолярном диапазоне. При последовательном пассировании вируса Коксаки В3 в присутствии каждого из соединений-лидеров наблюдается снижение чувствительности вируса к соответствующему соединению, при этом ухудшаются ростовые характеристики резистентных вариантов вируса. Из результатов теста на время добавления следует, что оба соединения ингибируют стадию репликации генома в жизненном цикле вируса. В частности, для 2-(2,6-дифенил-1,3-дигидро-1,2,4,5-тетразин-4-ил)-1,3-бензотиазола методами молекулярного моделирования в качестве мишени действия показан мультифункциональный белок 2С вируса Коксаки В3. Полученные результаты служат основанием для дальнейшей разработки данных соединений с учетом отсутствия на рынке средств этиотропной терапии ЭВИ.

#### Библиографический список

1. Synthesis and Spectral, Electrochemical, and Antioxidant Properties of 2-(5-Aryl-6-R-3-phenyl-5,6-dihydro-4Н-1,2,4,5-tetrazin-1-yl)-1,3-benzothiazole. / T.G. Fedorchenko, G.N. Lipunova, A.V. Shchepochkin [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. -2020. - Vol. 56, no. 1, - P. 38–48.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания (тема № гос. рег. 124020500044-4)