



Опыт применения противовирусного препарата риамиловир у пациента с лихорадкой денге в Гвинейской Республике (клинический случай)

О.В. Мальцев¹, К.В. Касьяненко^{✉1}, К.В. Жданов¹, Н.А. Малышев², Е.В. Коломоец³, В.К. Коному³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

³ОК «РУСАЛ», Конакри, Гвинейская Республика

Аннотация

На сегодняшний день лихорадка денге отнесена к наиболее распространенным вирусным заболеваниям с трансмиссивным механизмом передачи, реализуемым посредством членистоногих переносчиков. Расширение ареала обитания комаров *Aedes aegypti* приводит к значительному увеличению числа случаев заболевания лихорадкой денге более чем в 100 странах мира, подчеркивая важность разработки и применения мер специфической профилактики и лечения. Этиотропных препаратов, обладающих доказанной эффективностью в отношении возбудителя, не зарегистрировано, а использование вакцины одобрено только среди серопозитивных лиц. В связи с этим основной терапевтической стратегией остается патогенетическое лечение, однако работа по синтезу противовирусных препаратов активно ведется. В связи с уникальностью функций неструктурных белков NS3 и NS5 в цикле репликации вируса именно они стали основными мишенями для исследования противовирусной активности ряда химиопрепаратов. Из указанных белков благодаря наиболее консервативной структуре перспективной целью для ингибирования является NS5, однако успехов в получении клинического эффекта при использовании ряда имеющихся противовирусных препаратов не получено. В настоящем исследовании описан положительный опыт применения нуклеозидного аналога риамиловира при лечении пациента с лихорадкой денге в Гвинейской Республике.

Ключевые слова: лихорадка денге, лечение, противовирусная терапия, нуклеозидные аналоги, риамиловир

Для цитирования: Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Жданов К.В., Малышев Н.А., Коломоец Е.В., Коному В.К. Опыт применения противовирусного препарата риамиловир у пациента с лихорадкой денге в Гвинейской Республике (клинический случай). Терапевтический архив. 2023;95(1):85–89. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202054

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

The experience in treatment of dengue fever using antiviral drug riamilovir in the Republic of Guinea (case report)

Oleg V. Maltsev¹, Kristina V. Kasyanenko^{✉1}, Konstantin V. Zhdanov¹, Nikolay A. Malyshev², Elena V. Kolomoets³, Victor K. Konomou³

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

³UC "RUSAL", Conakry, Republic of Guinea

Abstract

Dengue fever is classified as one of the most common viral diseases with a transmission mechanism implemented through arthropod vectors. The expansion of the *Aedes aegypti* mosquito is leading to a significant increase in the number of cases of dengue fever in more than 100 countries, highlighting the importance of developing and implementing specific prevention and treatment measures. Etiotropic drugs with proven efficacy against the pathogen are not registered, and the use of the vaccine is approved only among seropositive individuals. In this regard, pathogenetic treatment remains the main therapeutic strategy, however, work on the synthesis of antiviral drugs is being actively carried out. Due to the unique functions of non-structural proteins NS3 and NS5 in the viral replication cycle, they have become the main targets for studying the antiviral activity of a number of chemotherapy drugs. Of these proteins, due to the most conserved structure, the NS5 protein is a promising target for inhibition, however, success in obtaining a clinical effect using a number of available antiviral drugs has not been reached. This study describes the positive experience of using the nucleoside analogue riamilovir in the treatment of a patient with dengue fever in the Republic of Guinea.

Keywords: dengue fever, treatment, antiviral therapy, nucleoside analogs, riamilovir

For citation: Maltsev OV, Kasyanenko KV, Zhdanov KV, Malyshev NA, Kolomoets EV, Konomou VK. The experience in treatment of dengue fever using antiviral drug riamilovir in the Republic of Guinea (case report). *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):85–89. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202054

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Касьяненко Кристина Валерьевна** – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Тел.: +7(911)262-06-33; e-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

✉**Kristina V. Kasyanenko**. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6286-9946

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Введение

Лихорадка денге относится к числу наиболее распространенных зооантропонозных трансмиссивных заболеваний, передающихся комарами рода *Aedes aegypti*. Ареал обитания переносчиков включает все континенты, за исключением Антарктиды, однако наиболее часто инфицированные насекомые обнаруживаются в тропических и субтропических регионах (Юго-Восточная Азия, Америка, Африка, западная часть Тихого океана и Средиземноморье) [1]. В 2013 г. насчитывалось более 400 млн случаев лихорадки денге, 23% из которых манифестировали клинически [2]. Количество стран, эндемичных по данному заболеванию, приближается к 100, а ежегодная заболеваемость (до 2,5 млн человек, живущих в тропиках и субтропиках), возрастающая в связи с экономическими и демографическими изменениями в указанных регионах, придает проблеме риска эпидемического распространения инфекции особую значимость.

Несмотря на активную разработку новых вакцин и лекарственных препаратов, в структуре инфекционной заболеваемости стран Азии, Латинской Америки и Африки ежегодно более 60% случаев приходится на лихорадку денге. При этом реальный ущерб для экономики и здравоохранения, связанный с заболеванием, до конца не оценен, отчасти по причине гиподиагностики из-за схожести клинической картины с другими нозологиями. В последние десятилетия отмечено распространение заболевания в странах Тихоокеанского бассейна, Индийского океана, где наблюдается стойкий рост заболеваемости и значительное число случаев потери трудоспособности, которое сопоставимо с таковым при вирусных гепатитах и острых респираторных вирусных инфекциях [3, 4]. Экономический ущерб, наносимый заболеванием с 2010 г., оценивается на данном этапе в 9 млрд дол., а, учитывая тенденцию к бурному распространению инфекции, расчетные показатели для ближайшего десятилетия имеют отчетливую тенденцию роста [5].

К настоящему моменту одобренных для применения против лихорадки денге этиотропных препаратов, а также универсальных вакцин нет. Единственным средством специфической профилактики заболевания является живая аттенуированная вакцина *Dengvaxia*[®], зарегистрированная в 20 странах Латинской Америки, Азии и в Австралии. Существенным ее недостатком является риск развития у вакцинированных тяжелого течения инфекции при отсутствии титра специфических антител, т.е. ее применение оправдано только среди тех, кто ранее контактировал с возбудителем. Таким образом, серонегативные лица, в особенности дети, по-прежнему составляют группу риска [6].

Работа по поиску эффективных противовирусных соединений не привела к значительным успехам: ни один из предложенных химиопрепаратов не показал клинически значимых эффектов у пациентов с лихорадкой денге, по этой причине основной стратегией лечения остается па-

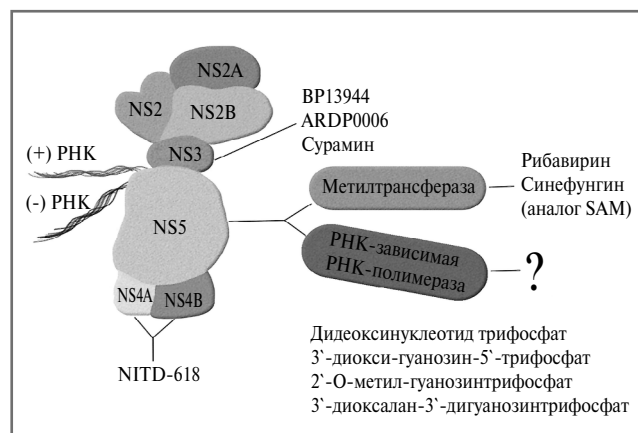


Рис. 1. Основные белки вируса лихорадки денге и соединения, воздействующие на них.

Fig. 1. Major dengue virus proteins and compounds that act on them.

тогенетическая терапия [2]. В настоящее время к поиску соединений, которые могут обладать противовирусной активностью в отношении важнейших белков вируса, привлекают специалистов в области искусственного интеллекта, которые совместно с вирусологами выделили наиболее значимые мишени для разработки этиотропных препаратов [7]. Наиболее перспективными целями для прерывания репликации вируса в настоящее время считаются белки NS3, NS4B, NS5 (рис. 1).

Среди указанных белков особое значение придают NS3, NS5 в связи с их уникальными ферментными функциями и наибольшей структурной стабильностью, а также сравнительно крупными молекулярными массами (69 и 100 кДа соответственно). Ингибиторы белка NS3 показали способность прерывать репликацию вируса, но выраженная зависимость эффекта от дозы препарата не позволяет исследовать его на реальных клинических моделях в связи с возможной токсичностью [8]. Структура NS5 позволяет ему реализовывать метилтрансферазную (MTase) и РНК-зависимую РНК-полимеразную (RdRp) активность [9, 10]. Рибавирин, синтетический аналог гуанозина, а также синефунгин (аналог S-аденозил-L-метионина) не показали эффективности *in vitro* и на моделях животных [11, 12].

В связи с отсутствием в клетках-мишенях вируса RdRp именно эта структура признана наиболее значимой для создания вирусной РНК благодаря способности синтезировать материнскую цепь в отсутствие праймера (*de novo*) [13, 14]. Химиопрепараты, действующие на RdRp, подразделяются на нуклеозидные ингибиторы и нуклеозидные ингибиторы РНК-полимеразы. Среди нуклеозидных ингибиторов активностью в отношении RdRp обладает препарат НРА-23, однако данные свидетельствуют о его слабой способности

Мальшев Николай Александрович – д-р мед. наук, проф., проф.-консультант ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-1714-3337

Коломоец Елена Викторовна – координатор российско-гвинейского Научного клинико-диагностического центра эпидемиологии и микробиологии, нач. мед. службы ОК «РУСАЛ» в Гвинейской Республике

Коному Кпакиле Виктор – глав. врач российско-гвинейского Научного клинико-диагностического центра эпидемиологии и микробиологии ОК «РУСАЛ»

Nikolay A. Malyshev. ORCID: 0000-0002-1714-3337

Elena V. Kolomoets

Victor K. Konomou

связываться с указанным ферментом [15]. Нуклеозидные аналоги могут прерывать синтез как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, блокируя ферменты, участвующие в метаболизме гликозиламинов с азотистыми основаниями [16]. Многие представители данного класса широко и успешно используются для элиминации других флавивирусов [17, 18]. Среди соединений, исследованных на вирусе лихорадки денге, известны дидеоксинуклеотид трифосфат, 3'-диокси-гуанозин-5'-трифосфат, 2'-О-метил-гуанозинтрифосфат и 3''-диоксалан-3' дигуанозинтрифосфат, однако все перечисленные соединения показали слабое ингибирование RdRp в исследованиях *in vitro*, а исследований на реальных клинических моделях не проводилось [13].

Отечественный препарат семейства азолозинов риамилловир, который представляет собой аналог гуанозина, разработан и зарегистрирован на территории Российской Федерации в 2014 г. Он обладает широким спектром противовирусной активности и показывает клиническую эффективность в отношении ряда РНК-вирусов как *in vitro*/*in vivo*, так и в реальной клинической практике. В основе эффективности препарата как новейшего представителя модифицированных нуклеотидных аналогов в отношении РНК-содержащих вирусов лежит его высокая аффинность с RdRp, обладающей склонностью к формированию генетических ошибок.

Цель исследования – демонстрация варианта клинического течения лихорадки денге у пациента на фоне противовирусной терапии нуклеозидным аналогом риамилловиром.

Клинический случай

Пациент С. 40 лет, являющийся жителем префектуры Киндия Гвинейской Республики, обратился за медицинской помощью в российско-гвинейский Научный клинико-диагностический центр эпидемиологии и микробиологии (НКДЦЭМ, Clinical Diagnostic Research Center of Epidemiology and Microbiology – CREMS, Киндия) с жалобами на боли в мышцах, головную боль, общую слабость, лихорадку с ознобом, желтушность склер, тошноту и рвоту, боли в животе.

Из анамнеза заболевания выяснено, что 4 сут назад появилась лихорадка с ознобом, боли в мышцах, головная боль, сыпь на коже, общая слабость. На 3-й день добавились тошнота и рвота, боли в животе, желтушность склер. Температуру тела не измерял, лекарственные препараты не принимал. На 4-й день болезни в связи с сохранением симптомов обратился за медицинской помощью в НКДЦЭМ.

Из анамнеза жизни установлено, что проживает в г. Киндия, расположенном в долине вдоль горных лесных участков местности зоны субэкваториальных лесов и вторичных саванн. Занимается сельским хозяйством. Со слов пациента, около 2 лет назад вакцинирован против желтой лихорадки, но подтверждающих документов не предоставил.

Эпидемиологический анамнез свидетельствует о более частых за последние 2 нед укусах комаров в вечернее и ночное время в связи с наступлением переходного периода от сезона засухи к сезону дождей. Противомоскитной сеткой во время сна пользуется не всегда. Питается домашней пищей, приготовленной самостоятельно, воду пьет из колодца. Со слов пациента, в его окружении все здоровы.

При объективном осмотре состояние расценено как удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение астеническое, питание нормальное. Опорно-двигательная система – без особенностей. Обращает на себя внимание желтушность конъюнктив. На коже живота, спины, конечностей отмечалась пятнистая и еди-

ничная петехиальная сыпь. Пальпируются углочелюстные, заднешейные и паховые регионарные лимфатические узлы размерами до 0,5–1,0 см, безболезненные, умеренной эластичности. Температура тела – 38,6°C, слизистая оболочка ротоглотки желтушной окраски, влажная, выявлены единичные петехиальные элементы сыпи на мягком небе.

В гемодинамическом отношении стабилен, с артериальным давлением 120/80 мм рт. ст. и частотой сердечных сокращений 93 уд/мин. Турникет-тест слабоположительный. Перкуторно печень незначительно выступает из-под края правой реберной дуги, при пальпации определяется болезненный мягкий край. При пальпации живота отмечаются боли в эпигастральной области. Стул кашицеобразный, 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, моча насыщенно-желтого цвета. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Установлен предварительный диагноз – «малярия, среднетяжелое течение». В качестве дифференциального диагноза необходимо было исключить тифопаразитарную группу заболеваний, сальмонеллез, острый гепатит, другие инфекционные заболевания. Пациенту в этот же день выполнили лабораторные исследования, чтобы уточнить состояние, а также найти этиологический патоген, приведший к развитию заболевания.

В клиническом анализе крови определялись нормоцитоз (лейкоциты – $5,9 \times 10^9/\text{л}$), незначительная тромбоцитопения – $139 \times 10^9/\text{л}$, относительный лимфоцитоз – 45%, повышение скорости оседания эритроцитов до 49 мм/ч.

При биохимическом исследовании крови выявлено повышение общего билирубина до 82,4 мкмоль/л (в 4 раза), цитолитический синдром (аланинаминотрансфераза – 66 МЕ/л и аспаратаминотрансфераза – 135 МЕ/л), а также снижение уровня мочевины до 1,37 ммоль/л и креатинина до 58,4 ммоль/л (что, вероятнее всего, обусловлено преобладанием растительных компонентов в рационе питания), остальные показатели – в норме. Для исключения малярии выполнен рапид-тест на основе метода иммунохроматографии тест-системой CareStart™ Malaria Pf/PAN (HRP2/pLDH) Ag Combo RDT – отрицательно. Исследование крови методом иммуноферментного анализа на ВИЧ, HBsAg, antiHCV, antiHAV иммуноглобулина М – отрицательно. Постановка реакции Видала – отрицательно.

Наряду со стандартными общеклиническими, биохимическими и иммунологическими методами исследования, направленными на исключение соматической патологии и наиболее часто встречаемых инфекционных заболеваний, которые характерны для данного региона, провели исследование, направленное на определение антител к вирусу денге. Его выполняли с помощью унифицированной рекомбинантной тест-системы для выявления иммуноглобулина М к вирусу лихорадки денге «БиоСкрин-Денге» методом иммуноферментного анализа, который показал положительный результат.

Установлен окончательный диагноз – «лихорадка денге, среднетяжелое течение».

Пациенту рекомендовано соблюдать полупостельный режим, щадящую диету с мягкой полупротертой пищей, назначена патогенетическая терапия: 500 мг парацетамола однократно при высокой лихорадке, витамин С в виде диспергируемых водорастворимых таблеток, обильное теплое питье в объеме не менее 2 л в сутки. Кроме того, в режиме off-label с целью элиминации вируса денге из организма назначена противовирусная терапия нуклеозидным аналогом риамилловиром в суточной дозировке 750 мг в течение 5 дней (по 250 мг 3 раза в день).

На 9-й день болезни пациент прибыл на контрольный визит к врачу в НКДЦЭМ. Он завершил полный курс лечения противовирусным препаратом в течение 5 дней по рекомендуемой схеме, при этом нежелательных явлений на фоне приема риамиловира не отмечено. При повторном осмотре жалоб не предъявлял. Общее состояние пациента расценивалось как удовлетворительное. Не лихорадил. Кожные покровы физиологической окраски, без элементов сыпи. Отмечалось уменьшение желтушности склер и слизистой ротоглотки. По органам и системам – без особенностей. Со слов пациента, лихорадка и боли в мышцах прекратились на 6-й день болезни (3-й день приема риамиловира), на 7-й день исчезли боли в животе и элементы сыпи на коже (4-й день приема риамиловира).

Контрольные лабораторные исследования крови, направленные на изучение некоторых клинических и биохимических показателей с целью оценки динамики уровней лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также трансаминаз и общего билирубина выполнены не удалось по причине отказа пациента от данных исследований. В дальнейшем пациент в медицинский центр не обращался.

Обсуждение

Несмотря на значительные усилия, прилагаемые для разработки противовирусных средств, эффективных в отношении вируса денге, полученные успехи не позволяют говорить о значимом влиянии на снижение уровня заболеваемости лихорадкой денге или ограничение географической экспансии возбудителя. Это объясняется, с одной стороны, отсутствием обнадеживающих результатов доклинических исследований препаратов, что не позволяет инициировать клинические фазы исследований, а с другой – созданием средств специфической профилактики в качестве основного вектора борьбы с возбудителем.

Однако результаты финальных стадий клинических испытаний предложенных вакцин не позволяют сделать вывод об их эффективности [19, 20]. Учитывая недостаточное количество знаний об особенностях функционирования белков вируса, среди наиболее актуальных терапевтических мишеней остаются белки NS3 и NS5 возбудителя лихорадки денге, которые в значительной степени схожи с некоторыми структурными и неструктурными белками других вирусов (вирус гепатита С, ВИЧ).

Описанный в настоящей статье клинический эффект может быть обусловлен действием риамиловира на нуклеотидную последовательность, достигнув которой РНК-полимераза завершает транскрипцию, выступая, таким образом, в роли необлигатного терминатора цепи и

снижая способность образовывать фосфодиэфирные связи с поступающими нуклеозидтрифосфатами. Еще одним важным преимуществом нуклеозидных аналогов для элиминации РНК-содержащих вирусов является низкая токсичность в связи с отсутствием в организме человека собственной RdRp [21].

Заключение

Данный клинический случай продемонстрировал возможность успешного применения нуклеозидного аналога риамиловира в режиме off-label у пациента со среднетяжелым течением лихорадки денге в стандартной дозировке в соответствии со схемой приема препарата, а также хороший профиль безопасности. С учетом особенностей молекулярной структуры нуклеозидных аналогов и наличия вероятных точек приложения данного препарата к определенным белкам вируса денге в настоящее время назрел вопрос о необходимости проведения клинического исследования на моделях пациентов с лихорадкой денге.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

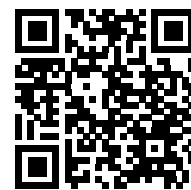
MTase – метилтрансфераза
RdRp – РНК-зависимая РНК-полимераза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kraemer MU, Sinka ME, Duda, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4:e08347. DOI:10.7554/eLife.08347
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7. DOI:10.1038/nature12060
3. Amarasinghe A, Kuritsk JN, Letson GW, Margolis HS. Dengue virus infection in Africa. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1349-54. DOI:10.3201/eid1708.101515
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61689-4
5. Messina JP, Brady OJ, Golding N, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1508-15. DOI:10.1038/s41564-019-0476-8

6. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(1):67-70. DOI:10.1016/j.mjafi.2014.09.011
7. Natali EN, Babrak LM, Miho E. Prospective Artificial Intelligence to Dissect the Dengue Immune Response and Discover Therapeutics. *Front Immunol*. 2021;12:574411. DOI:10.3389/fimmu.2021.574411
8. Steuer C, Gege C, Fischl W, et al. Synthesis and biological evaluation of α -ketoamides as inhibitors of the Dengue virus protease with antiviral activity in cell-culture. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(13):4067-74. DOI:10.1016/j.bmc.2011.05.015
9. Luo D, Vasudevan SG, Lescar J. The flavivirus NS2B-NS3 protease-helicase as a target for antiviral drug development. *Antiviral Res*. 2015;118:148-58. DOI:10.1016/j.antiviral.2015.03.014
10. Zou G, Chen YL, Dong H, et al. Functional analysis of two cavities in flavivirus NS5 polymerase. *J Biol Chem*. 2011;286(16):14362-72. DOI:10.1074/jbc.M110.214189
11. Chang J, Schul W, Butters TD, et al. Combination of α -glucosidase inhibitor and ribavirin for the treatment of dengue virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2011;89(1):26-34. DOI:10.1016/j.antiviral.2010.11.002
12. Malinoski FJ, Hasty SE, Ussery MA, Dalrymple JM. Prophylactic ribavirin treatment of dengue type 1 infection in rhesus monkeys. *Antiviral Res*. 1990;13(3):139-49. DOI:10.1016/0166-3542(90)90029-7
13. Yap TL, Xu T, Chen YL, et al. Crystal structure of the dengue virus RNA-dependent RNA polymerase catalytic domain at 1.85-angstrom resolution. *J Virol*. 2007;81(9):4753-65. DOI:10.1128/JVI.02283-06
14. Malet H, Massé N, Selisko B, et al. The flavivirus polymerase as a target for drug discovery. *Antiviral Res*. 2008;80(1):23-35. DOI:10.1016/j.antiviral.2008.06.007
15. Lim SP, Noble CG, Nilar S, et al. Discovery of Potent Non-nucleoside Inhibitors of Dengue Viral RNA-Dependent RNA Polymerase from Fragment Screening and Structure-Guided Design. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1062:187-98. DOI:10.1007/978-981-10-8727-1_14
16. Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(6):447-64. DOI:10.1038/nrd4010
17. Eyer L, Nencka R, de Clercq E, et al. Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses. *Antivir Chem Chemother*. 2018;26:2040206618761299. DOI:10.1177/2040206618761299
18. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med*. 2003;348(2):177-8. DOI:10.1056/NEJM200301093480218
19. Osorio JE, Wallace D, Stinchcomb DT. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):497-508. DOI:10.1586/14760584.2016.1128328
20. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD™ vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):509-17. DOI:10.1586/14760584.2016.1115727
21. Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(6):447-64. DOI:10.1038/nrd4010

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2023



OMNIDOCTOR.RU