

# Исследование активности препарата риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках

С. В. ЧЕПУР<sup>1</sup>, А. В. СМИРНОВА<sup>1</sup>, А. Н. КИРИЕНКО<sup>1</sup>,  
И. А. МЯСНИКОВА<sup>1</sup>, Б. А. КАНЕВСКИЙ<sup>1</sup>, \*П. В. СОРОКИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация

## Study of Riamilovir Activity Against SARS-CoV-2 Infection In Syrian Hamsters

SERGEY V. CHEPUR<sup>1</sup>, ANNA V. SMIRNOVA<sup>1</sup>, ANNA N. KIRIENKO<sup>1</sup>,  
IRINA A. MYASNIKOVA<sup>1</sup>, BORIS A. KANEVSKY<sup>1</sup>, \*PAVEL V. SOROKIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pharmaviron LLC, Yekaterinburg, Russian Federation

### Резюме

Активность антиметаболического препарата риамиловир (торговое наименование — Триазавирин®) исследована на модели инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках. Инфекционный процесс вызвали интраназальным введением вируса, накопленного в культуре Vero-B с концентрацией  $4,25 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>, в объеме 26 мкл/особь. Прослежены эффекты препарата в дозе 20 мг/кг внутривентриально ежедневно в разгар инфекционного процесса по ускорению клиренса вируса из лёгких, предупреждению потери массы тела и выраженности отёка лёгочной ткани, сохранению массы селезёнки. Показаны защитные эффекты препарата риамиловир в отношении структуры лёгких и головного мозга, высказано предположение о наличии у препарата способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Сделан вывод о наличии у риамиловира противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** риамиловир; триазавирин; SARS-CoV-2; сирийские хомяки

**Для цитирования:** Чепур С.В., Смирнова А.В., Кириенко А.Н., Мясникова И.А., Каневский Б.А., Сорокин П.В. Исследование активности препарата риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 13–19. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-13-19.

### Abstract

The activity of the antimetabolic drug Riamilovir (Triazavirin®) was studied on a model of SARS-CoV-2 infection on Syrian hamsters. Infectious process was caused by the intranasal administration of the virus accumulated in the Vero-B culture with a concentration of  $4.25 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>, in a volume of 26 µl/hamster. The effects of the drug at a dose of 20 mg/kg intraperitoneal daily in the midst of the infectious process were traced to accelerate the clearance of the virus in the lungs, prevent body weight loss and the severity of pulmonary edema, preserve the mass of the spleen. The protective effects of Riamilovir on the structure of the lungs and brain are shown, it is suggested that the drug has the ability to penetrate the blood-brain barrier. It was concluded that Riamilovir has antiviral activity against SARS-CoV-2.

**Keywords:** riamilovir; triazavirin; SARS-CoV-2; Syrian hamsters.

**For citation:** Chepur S. V., Smirnova A. V., Kirienko A. N., Myasnikova I. A., Kanevsky B. A., Sorokin P. V. Study of riamilovir activity against SARS-CoV-2 infection in syrian hamsters. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 13–19. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-13-19.

«Триазавирин®» (МНН — риамиловир, химическое наименование — натрия 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-он) — отечественный противовирусный препарат, синтезированный в Институте орга-

нического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН [1, 2]. В силу конфигурации молекулы 1,2,4-триазоло[3,4-с]- и 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов представляют собой антиметаболиты пуриновых (гуанин) или пиримидиновых (урацил,

© Коллектив авторов, 2021

\*Адрес для корреспонденции: ул. Подгорная, здание 11, пом. 5, Свердловская область, г. Новоуральск, Российская Федерация, 624130. E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

© Team of Authors, 2021

\*Correspondence to: 11 Podgornaya str., building 5, Sverdlovsk region, Novouralsk, 624130 Russian Federation. E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

тимин) оснований и могут блокировать процесс наработки генома как опухолевых клеток, так РНК- и ДНК-вирусов [3–6]. Физико-химические свойства риамиловира и его метаболитов достаточно изучены [7]. Молекула препарата сравнительно небольшая,  $10,358 \times 5,032 \text{ \AA}$  в ионизированной форме, и слабополярная, за счёт двух достаточно жёстких гетероциклов формирует структуру близкую к плоскостной, отклонение от которой определено углом связей при атоме серы и их вращательной конформацией относительно оси молекулы. Молекула препарата связана с двумя молекулами воды. Проникновение риамиловира в ЦНС может быть лимитировано характеристиками связывания с Р-гликопротеином [8], функции которого зависят от red-ox состояния среды.

Противовирусное действие препарата риамилон в эксперименте показано в отношении вирусов парагриппа, денге, клещевого энцефалита, респираторно-синцитиального вируса (штамм Лонг), конго-крымской геморрагической лихорадки, лихорадки долины Рифт (штамм Энтеббе), калифорнийского энцефалита что подтверждает его антиметаболическую активность при синтезе вирусной РНК [2, 3], клинически доказана противовирусная эффективность при лечении взрослых пациентов с диагнозом грипп [9–11] и ОРВИ [12, 13]. Риамилон обладает малой токсичностью ( $LD_{50}$  при пероральном введении составляет для самцов мышей  $8510 \pm 400 \text{ мг/кг}$ , крыс –  $8320 \pm 480 \text{ мг/кг}$ ) и имеет существенные преимущества по этому показателю перед аналогичными препаратами [14–16]. В отношении аналогов триазавирина проникающая способность через ГЭБ показана как применительно к самой молекуле, так и к её метаболитам [2], однако недостаточная эффективность препаратов применительно к ряду РНК-вирусов, размножающихся в головном мозге, требует проверки этих фактов. Проблема применения риамиловира состоит его в ионизированной форме, затрудняющей проникновение через ГЭБ. Вместе с тем, известно, что равновесие ионизированной и полномолекулярной формы зависит от рН среды, который в зоне инфекционного воспалительного процесса часто смещается в кислую сторону. Методами молекулярного докинга прослежено возможное влияние препарата на протеазы SARS-CoV-2 [17]. Известно о клиническом применении риамиловира в терапии инфекции SARS-CoV-2 [14, 18–20]. Однако характеристики его противовирусной активности не были уточнены в ходе контролируемого инфекционного процесса в эксперименте.

Цель исследования — оценка влияния препарата риамилон на репликацию SARS-CoV-2 в лёгких и динамику патоморфологических изменений в тканях внутренних органов на экспери-

ментальной модели коронавирусной инфекции у сирийских хомяков.

## Материал и методы

Эксперименты выполнены на 30 сирийских хомяках *Mesocricetus auratus*, полученных из питомника ООО «Дом фармации» (г. Санкт-Петербург). Животных содержали в стандартных условиях вивария, при 12-часовом режиме светового дня, с постоянным доступом к воде и корму. Культуру вируса выделяли из ПЦР-позитивного материала от больных SARS-CoV-2-инфекцией в лабораториях ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ и накапливали на культуре клеток Vero B (Биолот, Россия) Штамм вируса охарактеризован при полномном секвенировании.

Среднюю тканевую цитопатическую дозу вируса ( $TCID_{50}$ ) определяли на культуре клеток Vero B и рассчитывали по методу Рида и Менча. Интраназальное заражение сирийских хомяков экспериментальной группы и группы позитивного контроля проводили культурой вируса, содержащей  $4,25 \times 10^4 \text{ TCID}_{50}/\text{мл}$  вирусных частиц, микропипеткой в дозе 26 мкл/хомяк.

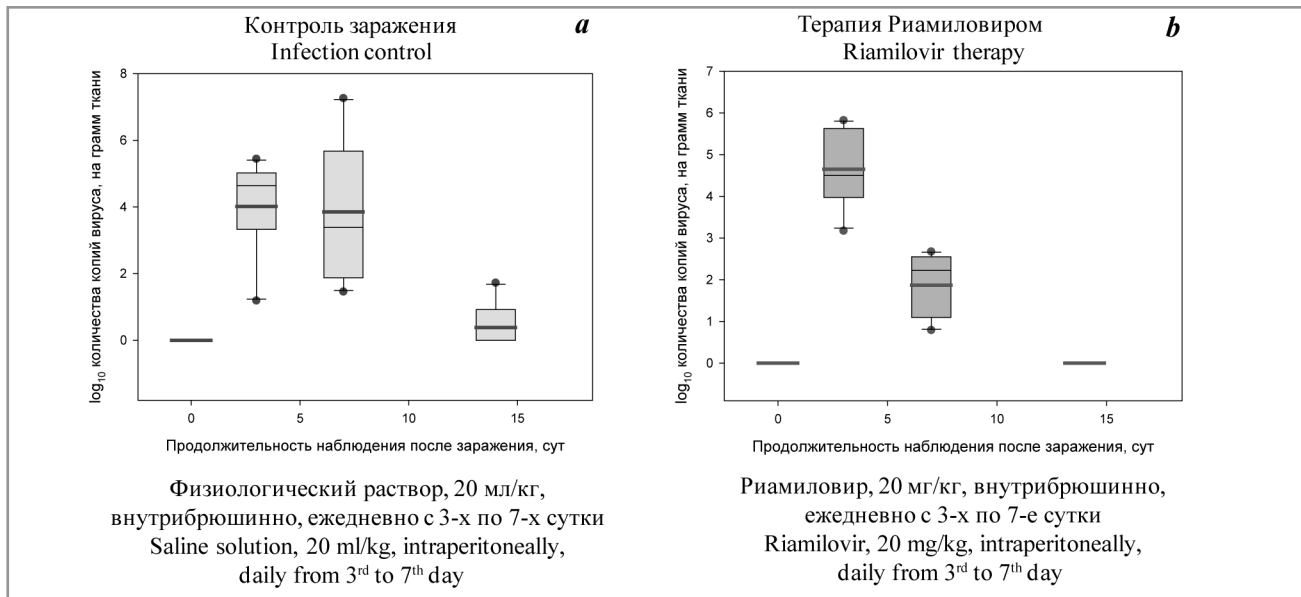
Раствор риамиловира с концентрацией 0,1 мг/мл готовили из субстанции, производства ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск). Животные экспериментальной группы получали препарат внутривентриально ежедневно в дозе 20 мг/кг с 3-х по 7-е сутки после инфицирования. Хомяки группы позитивного контроля получали инъекции физиологического раствора в эквивалентном объёме. В качестве негативного контроля использовали интактных животных. Выведение сирийских хомяков из опыта проводили смесью растворов «Ксила» 20,0 мг/мл и «Золетил 100» 50,0 мг/мл в соотношении 1:1 в дозе 1,0 мл/кг внутримышечно с последующим пересечением нижней полой вены.

В период наблюдения за животными регистрировали следующие показатели: массу тела перед заражением и на 3-и, 7-е и 14-и сутки после него, удельную (относительно массы тела) массу лёгких и селезёнки. Навески тканей органов высушивали в термостате при температуре  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 сут. Степень влагонасыщения органов косвенно характеризовала выраженность отёка органов и степень их повреждения.

Для определения вирусной нагрузки методом количественного ПЦР у хомяков отбирали и гомогенизировали левое лёгкое, вирусную РНК выделяли с помощью набора «RNeasy Plus Universal Mini Kit» (Qiagen). При проведении реакции определяли количество копий, результат определения пересчитывали на количество вирусной РНК. Образцы тканей лёгких и лобной коры головного мозга после взвешивания фиксировали жидкостью Карнуа. Материал, подвергнутый стандартной проводке, помещали в парафин и готовили срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические изменения органов дыхания исследовали на цифровом фотомикроскопе Leica DM2500 при увеличении объектива  $\times 20$ –100. Результаты подвергали статистической обработке, алгоритм которой определяли исходя из условий нормальности распределения. Для сравнения показателей применяли *t*-критерий Стьюдента и *H*-критерий Краскела–Уоллиса при значимости различий  $p < 0,05$ . Сравнение проводили с характеристиками животных в группах негативного и позитивного контроля, учитывая динамику их изменений за период проведения эксперимента.

## Результаты и обсуждение

В отличие от мнения, основанного на выведении из эксперимента животных с потерей массы тела более 20% [21], инфекция SARS-CoV-2 у сирийских хомяков не приводила к смертель-



**Рис. 1.** Динамика содержания вируса SARS-CoV-2 в лёгких у самок сирийских хомяков при терапии риамиловиром на модели заражения SARS-CoV-2 ( $4,25 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/мл) в дозе 26 мкл/хомяк, интраназально.

*a* — группа контроля; *b* — группа терапии риамиловиром.

**Fig. 1.** The dynamics of SARS-CoV-2 virus content in the lungs of female Syrian hamsters during therapy with Riamilovir in the model of infection with SARS-CoV-2 ( $4.25 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml) at a dose of 26 ml/hamster, intranasally.

*a* — control group; *b* — Riamilovir therapy group.

**Таблица 1.** Скорость элиминации и период полувыведения вируса из ткани лёгкого у самок сирийских хомяков при терапии риамиловиром (20 мг/кг, внутривентриально, 3–7 сут после заражения, 1 раз в сутки) на модели заражения SARS-CoV-2 ( $4,25 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/мл) в дозе 26 мкл/хомяк, интраназально

**Table 2.** The rate of elimination and the half-life of the virus in lung tissue of female Syrian hamsters during therapy with riamilovir (20 mg/kg, intraperitoneally, 3–7 days after infection, 1 time per day) on the model of infection with SARS-CoV-2 ( $4.25 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml) at a dose of 26 ml/hamster, intranasally

Группа	Константа элиминации вируса,	Период полувыведения,
	$k_e$ , копий/г×сут	$T_{1/2}$ , сут
Контроль заражения	0,31	2,21
Терапия препаратом риамиловир, внутривентриально, 20 мг/кг ежедневно, с 3-х по 7-е сутки после заражения	0,57	1,22

ному исходу. Вследствие этого для характеристики эффективности препарата применяли биохимические, гравиметрические и морфологические методики.

Влияние риамиловира на репликацию вируса в ткани лёгкого оценивали количественно методом ПЦР. Результаты наблюдений представлены на рис. 1. Измерение репликативной активности вируса в лёгочной ткани выявляло способность риамиловира снижать вирусную нагрузку почти на 3 порядка уже к окончанию терапии (7-е сутки заражения). У двух из десяти животных группы контроля через 14 сут после заражения прослеживали остаточную вирусную нагрузку, тогда как при применении риамиловира у 100 % животных в группе вирусной РНК в ткани лёгкого не выявляли.

Применяя стандартные подходы кинетических исследований, рассчитали характеристики выведения вируса в группе позитивного конт-

роля и у животных, получавших риамиловир в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг. Результаты расчётов показателей сведены в табл. 1. Показано, что скорость элиминации вируса из ткани лёгких при применении риамиловира возрастает почти в 2 раза, а период его полувыведения сокращается в среднем на 1 сут. Эти характеристики доказывают наличие у риамиловира противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2. Применение препарата обеспечивает возможность сохранения компенсаторных резервов организма, что актуально для разрешения процесса и отсутствия осложнений в период реконвалесценции.

На фоне применения риамиловира через 7 сут после заражения у животных регистрировали снижение выраженности патологически значимых изменений биометрических показателей, характеризующих развитие SARS-CoV-2-ассоциированного инфекционного процесса. Так, применение препарата предупреждало потерю массы тела животных

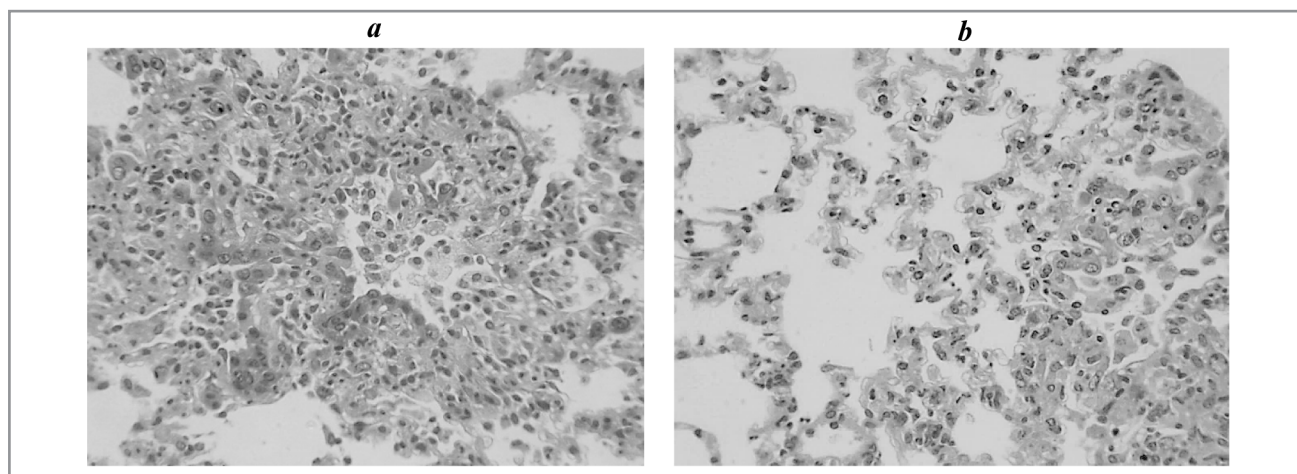
**Таблица 2.** Биометрические показатели у самок сирийских хомяков на 7-е сутки после заражения инфекцией SARS-CoV-2 при терапии препаратом риамилловир (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 3–7 сут после заражения, 1 раз в сутки), *Me* [Q25÷Q75]

**Table 2.** Biometric parameters of female Syrian hamsters on the 7<sup>th</sup> day after infection with SARS-CoV-2 during therapy with Riamilovir (20 mg/kg, intraperitoneally, 3–7 days after infection, 1 time per day), *Me* [Q25÷Q75]

Группа	Группа	Средняя масса тела, г	Относительная масса правого лёгкого, %	Относительная масса селезёнки, %
I	Негативный контроль — интактные животные	113,0 [105,0÷120,5]	3,56 [3,41÷3,63]	2,53 [2,51÷2,58]
II	Позитивный контроль — интраназальное заражение SARS-CoV-2, 4×10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub>	91,0 [90,0÷95,0] <i>p<sub>F</sub></i> =0,002*	5,09 [4,96÷5,24] <i>p<sub>F</sub></i> =0,008*	2,08 [1,69÷2,18] <i>p<sub>F</sub></i> =0,008*
III	Интраназальное заражение SARS-CoV-2, 4×10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> с лечением препаратом риамилловир в/бр 20 мг/кг ежедневно, с 3-х по 7-е сут после заражения	106,1 [103,0÷108,0] <i>p<sub>F</sub></i> =0,088 <i>p<sub>IT</sub></i> =0,008*	4,37 [4,02÷4,41] <i>p<sub>F</sub></i> =0,008* <i>p<sub>IT</sub></i> =0,012*	2,84 [2,71÷2,94] <i>p<sub>F</sub></i> =0,085 <i>p<sub>IT</sub></i> =0,016*

**Примечание.** \* — различия достоверны при *p*<0,05.

**Note.** \* — the differences are significant at *P*<0.05



**Рис. 2.** Гистологические изменения структуры лёгких через 7 сут после заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков группы позитивного контроля (а) и при терапии риамилловиром (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 3–7 сутки после заражения, 1 раз в сутки) (б), когда прослеживали снижение инфильтрации межальвеолярных перегородок и сохранение воздушности ткани лёгких.

Окраска гематоксилин-эозин, об. ×40.

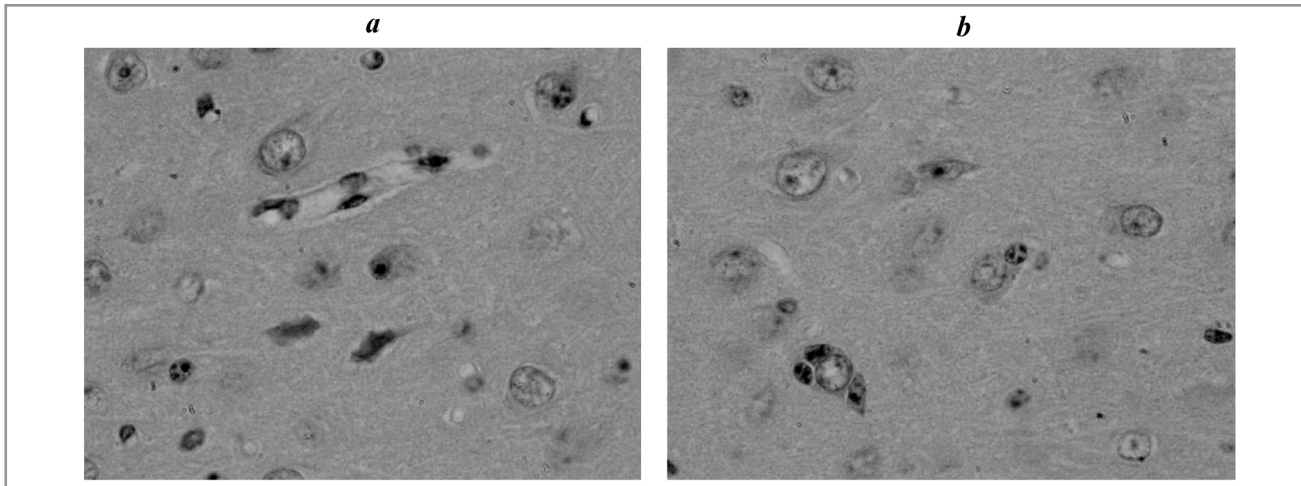
**Fig. 2.** Histological changes in the structure of the lungs 7 days after the infection with SARS-CoV-2 in Syrian hamsters of the positive control group (a) and during therapy with riamilovir (20 mg/kg, intraperitoneally, 3–7 days after infection, 1 time per day) (b), when the decrease in the infiltration of interalveolar septa and the preservation of the amount of air in the lung tissue were traced.

Hematoxylin-eosin staining, vol. ×40.

(табл. 2) — объективного показателя, используемого в качестве критерия тяжести инфекционного процесса в многочисленных экспериментальных исследованиях [22, 23]. Кроме того, у животных регистрировали менее выраженное, чем в группе контроля, увеличение массового коэффициента лёгких, а также отсутствие наблюдаемого в группе позитивного контроля снижения массового коэффициента селезёнки.

Динамика гравиметрических показателей лёгких соответствовала гистологическим изменениям в тканях органа, которые наглядно про-

слеживали к окончанию экспериментальной терапии (рис. 2). На 7-е сутки после заражения у животных в группе позитивного контроля выявляли выраженную лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию межальвеолярных перегородок с появлением крупных эпителиоидных клеток, формирующих псевдоциндарные структуры. В просвете альвеол наблюдали различные погипшие альвеолоциты и макрофаги различной степени зрелости с большим количеством поглощённого детрита. Пятидневная терапия риамилловиром заметно увеличивала воздушность



**Рис. 3.** Изменение структуры коры головного мозга через 7 сут после заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков группы позитивного контроля (*a*) и при терапии риамиловиром с 3-х по 7-е сутки эксперимента в дозе 20 мг/кг внутривнутрибрюшинно (*b*), когда прослеживали снижение количества темных сморщенных нейронов при сохранении нейронафагии.

Окраска гематоксилин-эозин, об.  $\times 40$ .

**Fig. 3.** Changes in the structure of the cerebral cortex 7 days after the infection with SARS-CoV-2 in Syrian hamsters of the positive control group (*a*) and during therapy with Riamilovir from the 3<sup>rd</sup> to the 7<sup>th</sup> day of the experiment at a dose of 20 mg/kg intraperitoneally (*b*), when a decrease in the number of shriveled dark neurons was traced while neuronophagy was preserved.

Hematoxylin-eosin staining, vol.  $\times 40$ .

ткани и сокращала выраженность инфильтрации. В альвеолах также прослеживали слущивание эпителия с последующим фагоцитозом пенными макрофагами, крупные эпителиоидные клетки отмечали в значимо меньшем количестве.

В структурах головного мозга при электронно-микроскопическом исследовании прослеживали функционирующие вирусные фабрики, ассоциированные с комплексом Гольджи и эндоплазматическим ретикулумом, в нейронах, эпендимоцитах, олигодендроглиоцитах и эндотелиоцитах более чем через 2 нед. после полной элиминации вируса из лёгких. По-видимому, пролиферация вируса в нервной ткани и последующее аутоиммунное поражение заражённых клеток определяет постковидный дефицит ментальных функций и развивающуюся демиелинизацию. Эти наблюдения определили необходимость оценить влияние риамиловира на структуру коры головного мозга с учётом возможностей препарата проникать через гемато-энцефалический барьер.

Показано, что применение риамиловира через 7 сут после заражения сокращает количество тёмных сморщенных нейронов в коре головного мозга сирийских хомяков, снижает выраженность паравазального отёка, но не предупреждает проявления фагоцитарной функции микроглии в виде нейронафагии (рис. 3).

Снижение выраженности патологических изменений в тканях головного мозга позволяет предполагать возможность реализации противо-

вирусного или нейропротекторного действия триазавирина в результате проникновения препарата или его активных метаболитов через ГЭБ [8], что также подтверждается данными исследований на модели вирусного клещевого энцефалита [24].

## Заключение

Таким образом, проведённые исследования активности риамиловира в отношении инфекции SARS-Cov-2 на сирийских хомяках свидетельствуют о значимом снижении на фоне введения препарата репликативной активности вируса в клетках лёгких и как следствие снижение тяжести инфекционного процесса, оцениваемой по динамике биометрических показателей и патоморфологических изменений в лёгких и головном мозге. Важно отметить, что результаты гистоморфологического исследования свидетельствуют о реализации нейропротекторного действия риамиловира на фоне острого течения инфекции, что позволяет предположить о наличии у препарата или его метаболитов способности проникать через ГЭБ. Результаты исследований риамиловира позволяют считать, что препарат проявляет активность в отношении SARS-CoV-2 и обладает низкой токсичностью. Эти свойства позволяют основанно рекомендовать приём риамиловира для терапии инфекции SARS-CoV-2 лёгкой и средней степени, а также для профилактики осложнений COVID-19.

## Литература/References

1. Петров А.Ю., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Химия гетероциклических соединений. Антибиотики и химиопрепараты. 1982; 9: 1277–1283. [Petrov A.Yu., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Khimiya geterosiklicheskikh soedinenij. Antibiotiki i khimioter. 1982; 9: 1277–1283. (in Russian)]
2. Есинов С.Е., Шоршнев С.В., Слейфер В.С. Выделение, установление строения и встречный синтез метаболита противовирусного препарата триазотрин. ВПЭЗН. 1990; вып. 35: 2: 151–157. [Esinov S.E., Shorshnev S.V., Sleyfer V.S. Vydelenie, ustanovlenie stroeniya i vstrechnyj sintez metabolita protivovirusnogo preparata triazotrin. VPEZN. 1990; vyp. 35: 2: 151–157. (in Russian)]
3. Уломский Е.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Зубаиров М.М., Капустин А.Б., Митин Н.И., Жировецкий М.И., Виноградов И.А. Синтез и противовирусная активность 6-нитро-7-оксо-4,7-дигидроазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинон. Химико-фармацевтический журнал. 1990; 9: 41–44. [Ulomskij E.N., Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Chupakhin O.N., Zubairov M.M., Kapustin A.B., Mitin N.I., Zhirovetskiy M.I., Vinogradov I.A. Sintez i protivovirusnaya aktivnost' 6-nitro-7-okso-4,7-digidroazolo[5,1-s]-1,2,4-triazinon. Khimiko-Farmatsevticheskij Zhurnal. 1990; 9: 41–44. (in Russian)]
4. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Котовская С.К., Русинов В.Л., Чарушин В.Н. Исследование противовирусной активности триазавирин в отношении вируса гриппа А (H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотер. 2007; 11–12: 18–20. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Kotovskaya S.K., Rusinov V.L., Charushin V.N. Issledovanie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii virusa grippa A (H5N1) v kul'ture kletok. Antibiotiki i Khimioter. 2007; 11–12: 18–20. (in Russian)]
5. Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины – новый класс противовирусных соединений. Известия Академии наук. Серия химическая. 2008; 5: 967–996. [Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Azolo[5,1-s]-1,2,4-triaziny – novyj klass protivovirusnykh soedinenij. Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya. 2008; 5: 967–996. (in Russian)]
6. Карпенко И., Дева С., Киселев О., Чарушин В., Русинов В., Уломский Е.Н., Дева Е., Январев Д., Иванов А., Смирнова О., Кошетков С., Чупахин О., Кукханова М. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 5: 2017–2022.
7. Медведева Н.Р. Химическое моделирование процессов возможных превращений *in vivo* противовирусного препарата «триазавирин»: автореф. дис. канд. хим. наук. Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина. Екатеринбург, 2014; 27. [Medvedeva N.R. Khimicheskoe modelirovanie protsessov vozmozhnykh prevrashchenij *in vivo* protivovirusnogo preparata «triazavirin»: avtoref. dis. kand. khim. nauk. Ural'skij federal'nyj universitet im. B.N. El'tsina. Ekaterinburg, 2014; 27. (in Russian)]
8. Раевский О.А., Солодова С.Л., Лагунин А.А., Порошков В.В. Компьютерное моделирование проницаемости физиологически активных веществ через гематоэнцефалический барьер. Биомедицинская химия. 2014; 60 (2): 161–181. [Raevskij O.A., Solodova S.L., Lagunin A.A., Poroshkov V.V. Komp'yuternoe modelirovanie pronitsaemosti fiziologicheski aktivnykh veshchestv cherez gematoentsefalicheskiy bar' er. Biomeditsinskaya Khimiya. 2014; 60 (2): 161–181. (in Russian)]
9. Киселев О.И., Дева Э.Г., Мельникова Т.И., Козелецкая К.Н., Киселев А.С., Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. 2012; 57 (6): 9–12. [Kiselev O.I., Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Kozel'skaya K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Novyj protivovirusnyj preparat Triazavirin. Rezul'taty II fazy klinicheskogo issledovaniya. Voprosy Virusologii. 2012; 57 (6): 9–12. (in Russian)]
10. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. [Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. Sravnitel'naya effektivnost' preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye Bolezni. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. (in Russian)]
11. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. Журнал инфектологии. 2019; 11 (3): 20–26. [Kasyanenko K.V., Lvov N.I., Mal'tsev O.V., Zhdanov K.V. Nukleozidnye analogi v terapii grippa: istoriya i opyt. Zhurnal Infekologii. 2019; 11 (3): 20–26. (in Russian)]
12. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. [Tokin I.I., Zubkova T.G., Drozdova Yu.V., Lioznov D.A. Opyt etiotroponoj terapii ORVI otechestvennym protivovirusnym preparatom. Infektsionnye Bolezni. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. (in Russian)]
13. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 160–164. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. [Lioznov D.A., Tokin I.I., Zubkova T.G., Sorokin P.V. Praktika primeneniya otechestvennogo protivovirusnogo preparata v etiotroponoj terapii ostroj respiratornoj virusnoj infektsii. Terapevticheskij Arkhiv. 2020; 92 (12): 160–164. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. (in Russian)]
14. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2020; 66 (1–2): 33–37. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya preparata riamilovir v lechenii patsientov s COVID-19. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 66 (1–2): 33–37. (in Russian)]
15. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П. Оценка токсичности неспецифических медицинских противовирусных средств, предназначенных для профилактики и лечения опасных и особоопасных вирусных инфекций. Антибиотики и химиотер. 2009; 3–4: 11–14. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P. Otsenka toksichnosti nespetsificheskikh meditsinskikh protivovirusnykh sredstv, prednaznachennykh dlya profilaktiki i lecheniya opasnykh i osoboopasnykh virusnykh infektsij. Antibiotiki i Khimioter. 2009; 3–4: 11–14. (in Russian)]
16. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Оценка токсичности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата триазавирин. Антибиотики и химиотер. 2012; 11–12: 8–10. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Otsenka toksichnosti novogo otechestvennogo protivogrippoznogo khimioter. 2012; 11–12: 8–10. (in Russian)]
17. Shahab S., Sheikhi M. Triazavirin — Potential inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M protease: A DFT study. Curr Mol Med. 2020. doi: 10.2174/1566524020666200521075848. Online ahead of print.
18. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Оценка эффективности риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терпевтический архив. 2021; 93 (3): 290–294. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Mal'tsev O.V., Lapikov I.I., Gordienko V.V., Sharabkhanov V.V., Sorokin P.V., Zhdanov K.V. Otsenka effektivnosti riamilovira v kompleksnoj terapii bol'nykh COVID-19. Terpevticheskij Arkhiv. 2021; 93 (3): 290–294. (in Russian)]
19. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Лапиков И.И., Львов Н.И., Сукачев В.С., Жданов К.В., Сорокин П.В., Ратникова А.К. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (11–12): 16–21. [Kasyanenko K.V., Mal'tsev O.V., Kozlov K.V., Lapikov I.I., Lvov N.I., Sukachev V.S., Zhdanov K.V., Sorokin P.V., Ratnikova A.K. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya Riamilovira pri lechenii patsientov s infektsiej, vyzvannoj SARS-CoV-2. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (11–12): 16–21. (in Russian)]
20. Wu X., Yu K., Wang Y., Xu W., Ma H., Hou Y., Li Y., Cai B., Zhu L., Zhang M., Hu X., Gao J., Wang Y., Qin H., Zhao M., Zhang Y., Li K., Du Z., Yang B. Efficacy and Safety of Triazavirin for COVID-19: A Trial Protocol. Engineering (Beijing, China). 2020; 6 (10): 1199–1204.
21. Tostanoski L.H., Wegmann E., Martinot A.J., Loos C., McMahan K., Mercado N.B., Yu J., Chan C.N., Bondoc S., Starke C.E., Nekorchuk M., Busman-Sahay K., Piedra-Mora C., Burke J.S., Feldman J., Hauser B.M., Cardonna T.M., Bodzie E.A., Dagotto G., Gebre M.S., Jacob-Dolan C., Lin Z., Mahrokhtian S.H., Nampanya F., Nityandam R., Pessaint L., Porto M., Ali V., Benetiane D., Tevi K., Andersen H., Lewis M.G., Schmidt A.G., Lauffenburger D.A., Alter G., Ester J.D., Schuietemaker H., Zahn R., Barouch D.H. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters Nat Med. 2020; 26 (11): 1694–1700.
22. Jia Q., Bielefeldt-Ohmann H., Maison R., Masleša-Galić S., Cooper S.K., Bowen R.A., Horwitz M.A. Replicating bacterium-vectored vaccine expressing SARS-CoV-2 Membrane and Nucleocapsid proteins protects against severe COVID-19 disease in hamsters. NPJ Vaccines. 2021; 6 (1): 47.
23. Rogers T.E., Zhao F., Huang D., Beutler N., Burns A., He W., Limbo O., Smith C., Song S., Woehl J., Yang L., Abbott R.K., Callaghan S., Garcia E., Hurtado J., Parren M., Peng L.S., Ramirez S., Ricciardi M.J., Rawlings S.A., Wu N.C., Yuan M., Smith D.M., Nemazee D., Voss J.E., Wilson I.A., Andrabi R., Briney B.S., Landais E., Sok D., Jardine J.G., Burton D.R. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science. 2020; 369 (6506): 956–963.
24. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Сорокин П.В. Изучение профилактической эффективности триазавирин в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (5–6): 8–11. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Sorokin P.V. Izuchenie profilakticheskoy effektivnosti triazavirina v otnoshenii eksperimental'noj formy kleshchevogo entsefalita u belyykh myshej. Antibiotiki i Khimioter. 2015; 60 (5–6): 8–11. (in Russian)]

## Информация об авторах

*Чепур Сергей Викторович* — д. м. н., профессор, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5324-512X

*Смирнова Анна Владимировна* — научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0483-5032

*Кириенко Анна Николаевна* — к. б. н., кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2519-306X

*Мясникова Ирина Анатольевна* — к. б. н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0100-8832

*Каневский Борис Александрович* — заместитель начальника научно-исследовательского испытательного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6255-8232

*Сорокин Павел Владимирович* — к. фарм. н., ведущий научный сотрудник ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1477-8521

## About the authors

*Sergey V. Chepur* — D. Sc. in medicine, Professor, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5324-512X

*Anna V. Smirnova* — Researcher at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0483-5032

*Anna N. Kirienko* — Ph. D. in biology, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2519-306X

*Irina A. Myasnikova* — Ph. D. in biology, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0100-8832

*Boris A. Kanevsky* — Deputy Head at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6255-8232

*Pavel V. Sorokin* — Ph. D. in pharmaceutical sciences, Pharmaviron LLC, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1477-8521