



Фавипиравир: скрытая опасность мутагенного действия

Жирнов О.П.^{1,2✉}, Чернышова А.И.^{2,3}

¹Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия;

²Русско-немецкая академия медико-социальных и биотехнологических наук, Москва, Россия;

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Антивирусный химиопрепарат фавипиравир (ФП) имеет свойства функционального конкурента гуанозина и аденозина, в инфицированных клетках претерпевает химическую трансформацию ферментами клетки в нуклеотидную форму — ФП-рибозилтрифосфат, который способен связываться с вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой и встраиваться в цепочку вирусной РНК, вызывая заметное мутагенное действие посредством транзаций в геноме РНК-содержащих вирусов, преимущественно G→A и C→U. Усиление синтеза мутантных форм вирионов под действием ФП, помимо вирусингибирующего эффекта, несет угрозу появления новых опасных вирусных штаммов с повышенной патогенностью для человека и животных и приобретённой устойчивостью к химиопрепарату. Для минимизации мутагенного эффекта ФП возможны синтез новых модификаций ФП, лишенных способности встраиваться в молекулу синтезированной РНК; комбинированное применение ФП с противовирусными химиопрепаратами иного механизма действия и направленными на различные вирусные и/или клеточные мишени; курсовое применение при строгом врачебном контроле высоких терапевтических доз ФП для усиления летального мутагенного эффекта на инфекционный вирус в организме-реципиенте для предотвращения размножения его мутантных форм.

Ключевые слова: коронавирусы, фавипиравир, химиотерапевтические мишени, химиопрепараты, мутагенез

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-65-0006).

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

Для цитирования: Жирнов О.П., Чернышова А.И. Фавипиравир: скрытая опасность мутагенного действия. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(2): 213–220.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-114>

Favipiravir: the hidden threat of mutagenic action

Oleg P. Zhirnov^{1,2✉}, Alyona I. Chernyshova^{2,3}

¹The Russian-German Academy of Medico-Social and Biotechnological Sciences, Moscow, Russian;

²The D.I. Ivanovsky Institute of Virology, The N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The antiviral drug favipiravir (FVP), which is a structural analogue of guanosine, undergoes chemical transformation in infected cells by cellular enzymes into a nucleotide form — favipiravir ribose triphosphate (FVP-RTP). FVP-RTP is able to bind to viral RNA-dependent RNA polymerase and integrate into the viral RNA chain, causing a significant mutagenic effect through G→A and C→U transitions in the viral RNA genome. Besides the virus inhibiting effect, the increased synthesis of mutant virions under the action of FPV possess a threat of

the emergence of novel threatening viral strains with high pathogenicity for humans and animals and acquired resistance to chemotherapeutic compound. There are three ways to minimize this mutagenic effect of FP. (1) Synthesis of new FPV modifications lacking the ability to integrate into the synthesized viral RNA molecule. (2) The combined use of FPV with antiviral chemotherapeutic drugs of a different mechanism of action directed at various viral and/or host cell targets. (3) Permanent application of high therapeutic doses of FPV under the strict medical control to enhance the lethal mutagenic effect on an infectious virus in the recipient organism to prevent the multiplication of its mutant forms.

Keywords: coronaviruses, favipiravir, chemotherapeutic targets, antivirals, mutagenesis

Funding source. This work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 21-65-0006).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Zhirnov O.P., Chernyshova A.I. Favipiravir: the hidden threat of mutagenic action. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, épidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(2): 213–220. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-114>

Введение

Хорошо известно, что вирусы являются облигатными паразитами, полностью зависимыми от организма-хозяина. Это свойство вирусов существенно затрудняет создание и поиск лекарственных средств, которые способны специфически ингибировать вирус, но при этом не оказывать вредного воздействия на биохимические процессы макроорганизма-хозяина. Данное обстоятельство является главной причиной ограниченности арсенала активных противовирусных препаратов. Пандемия COVID-19 еще раз обнажила данную медицинскую проблему, поскольку на сегодня в медицинской практике практически отсутствуют специфические лекарства против данного коронавируса.

На текущий момент можно выделить 6 главных направлений разработки лекарств в отношении коронавируса:

- 1) ингибиторы вирусной полимеразы;
- 2) ингибиторы вирусной протеазы Mpro, участвующей в формировании активной полимеразы вируса;
- 3) ингибиторы клеточных протеаз, участвующих в активации вирусного белка S, регулирующего вход вируса в клетку-мишень;
- 4) ингибиторы депротенизации вируса в клеточных эндосомах;
- 5) препараты, полученные на основе рекомбинантных интерферонов- $\alpha 2$ и - $\beta 1$;
- 6) препараты, созданные на основе противовирусных антител [1, 2].

В каждом из перечисленных направлений ведутся интенсивные исследования по поиску и созданию эффективных лекарств противовирусного действия.

В последний год в связи с поиском и созданием химиопрепаратов против COVID-19 пристальное внимание обращено на лекарства из первой группы — ингибиторы вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RNA dependent RNA polymerase — RdRp). В частности, надежды возлагают на вещество, получившее название фавипира-

вир (ФП) — 6-фтор-3-гидрокси-пиразинкарбоксамид [3, 4]. Данное вещество было синтезировано и запатентовано японскими учеными Y. Furuta и H. Egawa в конце 1990-х гг. [5]. Последующие исследования показали, что данное соединение обладает высокой активностью в отношении большой группы вирусов, включая РНК-содержащие вирусы, такие как вирусы гриппа, бунья-, арена-, флави-, пикоранавирусы и др. Серьезным недостатком ФП является его выраженная побочная токсичность для реципиентного макроорганизма, которая обусловлена тератогенными и эмбриотоксическими свойствами препарата [6, 7]. По этой причине в мировой практике ФП разрешён к ограниченному применению при строгом врачебном контроле при угрожающем течении гриппа или COVID-19.

По структуре ФП имеет заметное сходство с нуклеозидами и функционально конкурирует с гуанозином и аденозином (**рис. 1**), обладая способностью связываться с вирусными РНК-полимеразами и ингибировать их функцию [8]. Поскольку РНК-полимеразы многих вирусов имеют консервативную структуру и сходный механизм катализа [9, 10], ФП, нарушая специфическую функцию RdRp, обладает активностью в отношении широкого круга РНК-содержащих вирусов [4, 8, 11]. Однако в последнее время появились сообщения о наличии вирус-специфичных различий связывания ФП в области нуклеотид акцепторного центра у РНК-полимераз различных вирусов [12].

ФП как аналог гуанозина эффективно распознается и модифицируется клеточными ферментами, в частности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазой (HGPRT), посредством присоединения остатка рибозы (рибозилирования) [13–15]. Образовавшийся ФП-рибозилфосфат претерпевает дополнительное фосфорилирование рибозильного остатка, приобретая свойства нуклеозидтрифосфата (ФП-рибозилтрифосфата — ФП-РТФ) и способность встраивания в цепочку вновь синтезируемой молекулы вирусной РНК посредством вирусной RdRp [16, 17]. Встраивание нукле-

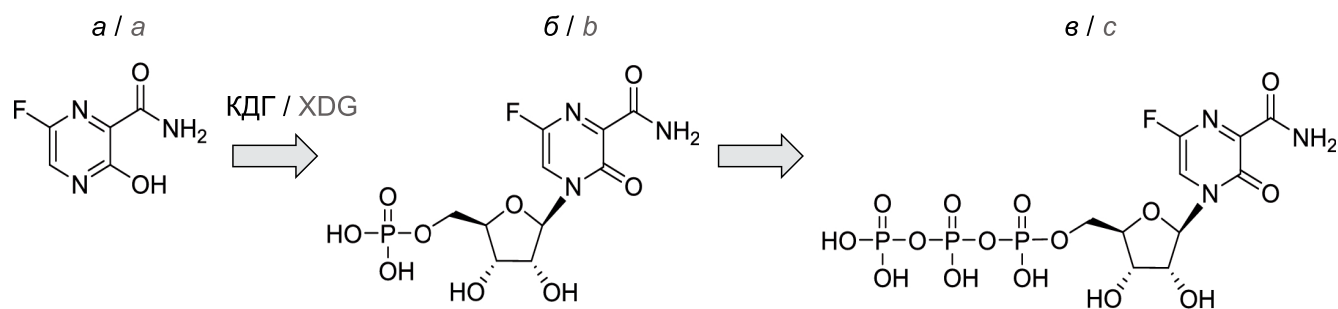


Рис. 1. Структура и внутриклеточная модификация ФП.

а — ФП; б — ФП-рибозилмонофосфат; в — ФП-рибозилтрифосфат. КДГ — клеточная ксантиндегидрогеназа.

Fig. 1. Structure and intracellular modification of favipiravir.

а — favipiravir; б — favipiravir ribofuranosyl monophosphate; в — favipiravir ribofuranosyl triphosphate.
XDG — cellular xanthine dehydrogenase.

озидных аналогов в вирионную РНК затрудняло и нарушало комплементарное спаривание оснований при матричном синтезе цепочек РНК вирусной полимеразой.

Во-первых, ФП-зависимое затруднение спаривания оснований вызывало преждевременную терминацию синтеза цепей РНК и образование коротких дефектных фрагментов вирусных РНК [18, 19].

Во-вторых, встраивание ФП в синтезируемую новую цепь РНК происходило с нарушением уотсон-криковского спаривания и приводило к мутациям (транзициям), преимущественно двух типов: G→A и C→U [8, 16, 20–22]. Частота таких ошибок в вирусных РНК в инфицированных клетках возрастала с увеличением концентрации ФП в питательной среде. При этом уровень мутаций, особенно транзиций G→A и C→U, в вирусных РНК возрастал в 3–12 раз в инфицированных клетках, инкубируемых с ФП, и достигал уровня 10⁻¹ мутаций/нуклеотид в вирусном геноме при концентрации ФП 500 мкМ [23]. Подавляющая часть мутированных молекул РНК была нефункциональной, что оказывало летальное мутагенное действие на размножение вируса, т.к. нарушало образование полноценного инфекционного вируса и приводило к формированию неинфекционной вирусной популяции и заметному снижению инфекционного процесса [24, 25]. В результате ФП-индуцированного мутагенного действия развивался так называемый абортный тип вирусной инфекции. При этом важно иметь в виду, что мутагенное действие ФП не приводило к полному подавлению размножения вируса. Так, при концентрации ФП в среде 500 мкМ, которая рассматривается как эффективная терапевтическая [3, 26–30], урожай инфекционных вирусных частиц снижался лишь в 100–1000 раз до уровня около 10³ инфекционных частиц в 1 мл питательной среды [23, 31].

На **рис. 2** схематически проиллюстрировано трехстороннее соотношение: (1) нарастание мутаций (транзиций) в геноме вируса по мере (2) сниже-

ния количеств вновь синтезируемого инфекционного вируса в популяции, формирующейся (3) при увеличении концентрации ФП в инкубационной среде заражённых клеточных культур. Наиболее опасной

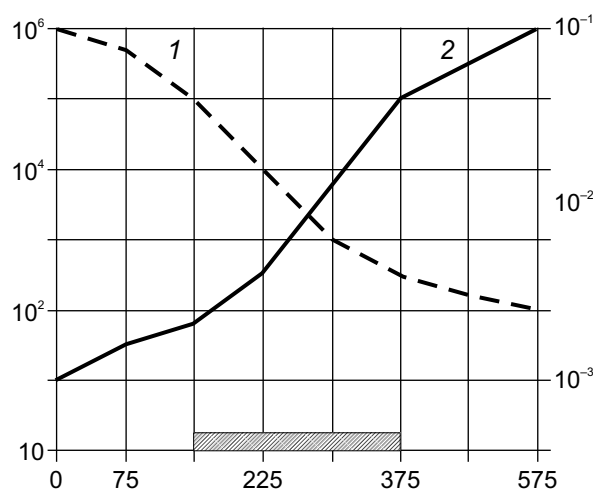


Рис. 2. Динамика соотношения уровня мутаций в геноме вируса и его инфекционности при изменении концентрации ФП в инкубационной среде.

Представлены обобщённые концептуальные параметры, полученные на культурах инфицированных вирусами клеток, которые оказались сходными для вирусов COVID-19, гриппа, Коксаки, Эбола и др. [8, 16, 21, 22]. По осям ординат: слева — количество инфекционных вирионов в 1 мл культуральной среды (кривая 1); справа — число мутаций на 1 нуклеотид в геноме вируса (кривая 2). По оси абсцисс — концентрация ФП (μМ) в культуральной среде инфицированных клеток.

Fig. 2. Dynamics of the correlation between the virus genome mutations and virus infectivity developing under increasing concentrations of FP in the incubation medium in cell culture experiments.

Consolidated conceptual parameters obtained on cultures of cells infected with viruses are presented, which appeared to be similar for the SARS-CoV-2, influenza, Coxsackie, Ebola viruses, etc. [8, 16, 21, 22].

The left Y-axis shows the number of infectious virions per 1 ml of the culture medium (curve 1); the right Y-axis shows the number of mutations per nucleotide in the virus genome (curve 2). The X-axis shows the concentration of FP (μM) in the culture medium of infected cells.

в плане появления вирусных мутантов служит зона средних концентраций ФП (отмечена штриховкой на рис. 2), когда при наличии относительно высокого уровня мутаций вирус еще сохранял инфекционность и способность к размножению. Вполне очевидно, что сохранившийся остаточный пул мутированных и инфекционных вирионов формировал основу для отбора мутантных вариантов вируса с непредсказуемыми и опасными свойствами, включая приобретение резистентности к химиопрепарату, расширение органного пантропизма и усиления его патогенности для людей.

Мишени противовирусного действия фавипиравира

Противовирусное действие ФП складывается из трех главных механизмов, которые обусловлены его структурными свойствами аналога пиримидинового нуклеозида. Благодаря такому сходству молекулы рибозилированного ФП функционально конкурируют с гуанозином и аденозином и их РТФ в биосинтетических путях (каскадах) в инфицированных клетках, происходящих с участием вирусной RdRp. В результате такой интерференции ФП нарушает процесс синтеза полноценных молекул вирусных РНК, что приводит к подавлению репродукции вируса [8, 16, 21, 22]. Известны три главные мишени противовирусного действия ФП.

1. Прямое ингибирование вирусных полимераз

Это действие ФП обусловлено прямым узнаванием и связыванием нуклеозидной формы ФП-РТФ вирусными РНК-полимеразами, включая полимеразу коронавируса, и блокированием её полимеразной функции. В результате замедляется и снижается синтез вирусных молекул в инфицированных клетках [4]. Эти исследования наиболее широко проведены на вирусах гриппа. Но поскольку механизмы каталитического действия вирусных РНК-полимераз имеют значительное структурное и функциональное сходство, есть все основания полагать, что они имеют общие параметры и характерны для полимераз большинства семейств РНК-содержащих вирусов, включая вирусы гриппа, коронавирусы, пикорна-, арена-, рабдо-, парамиксо-, флави-, гепадно-, норовирусы и др. [10, 23, 32]. Следует отметить, что среди РНК-содержащих вирусов РНК-полимераза COVID-19 по скорости присоединения нуклеотидов в 10 раз превосходит РНК-полимеразы вирусов гриппа, ящура и Эбола [23]. Такая быстрота коронавирусной полимеразы, необходимая коронавирусам для транскрипции гигантского генома около 30×10^3 нуклеотидов, делает РНК-полимеразу (белок nsр12) наименее точной и допускающей в несколько раз больше ошибок (мутаций), чем РНК-полимеразу других вирусов. Мутагенное действие ФП усугубляет эту особенность полиме-

разы коронавируса COVID-19 и дополнительно повышает уровень мутаций в 3–12 раз, что способствует эффективности его летального мутагенеза на коронавирусы.

Вместе с тем коронавирусы, в отличие от других РНК-вирусов, имеют белок nsр14, который обладает функцией уточнения матричного считывания для исправления части сделанных ошибок и компенсации действия ФП [33]. Важная особенность ФП состоит в том, что его эффектор ФП-РТФ обладает высокой избирательностью на вирусный синтез и практически не влияет на клеточный метаболизм, поскольку такого класса ферментов, как RdRp, нет в клетках млекопитающих. Так, сравнение RdRp вируса гриппа с ДНК-зависимой РНК-полимеразой клеток млекопитающих показало, что 50% ингибирующая концентрация активного вещества для ФП в отношении указанных РНК-полимераз составляла 0,3 мкМ и более 950 мкМ соответственно [3].

2. Преждевременная терминация синтеза вирусных РНК

ФП, имея лишь частичное сходство с пуриновым основанием гуанина и в некоторой степени аденина, не может обеспечить полноценную комплементарность его спаривания с цитозином и урацилом при синтезе дочерних молекул РНК [11]. Отсутствие полной комплементарности затрудняет работу полимеразы и вызывает ее остановку на матрице РНК, что приводит к преждевременному обрыву синтеза РНК и формированию коротких молекул РНК [18, 19]. Важно отметить, что доля гуанина в геноме SARS-CoV-2 невысока (около 17,5%), поэтому терминирующее действие ФП, направленное на это основание, может дополнительно усиливать летальный эффект на данный вирус [23]. Феномен образования преждевременно терминированных дефектных вирусных РНК, интерферирующих с полноценными вирусными молекулами РНК, приводит к ингибированию размножения вируса [8, 16, 21, 22].

3. Встраивание ФП-РТФ в молекулы РНК и образование мутантных форм вируса

ФП-РТФ способен встраиваться в синтезирующиеся молекулы вирусных РНК и вызывать мутации в геномной или субгеномной РНК, которая входит в состав синтезируемых вирионов. В результате этого механизма формируется вирусная популяция дефектных неинфекционных вирионов, которые составляют подавляющую часть вирусной популяции при высоких концентрациях ФП (250 мкМ и более) [8, 16, 20, 21, 22]. Такие мутантные вирионы не способны поддерживать полноценное многоциклое размножение вируса, но могут инициировать так называемую абортивную инфекцию клеток-мише-

ней без образования полноценного инфекционного вируса. Данный механизм получил название мутагенного действия химиопрепарата на вирусное потомство. Поскольку ФП-РТФ является аналогом (конкурентом) гуанозина и частично аденозина (A/G), его мутагенное действие в инфицированных вирусом клетках приводит к заменам (так называемым транзициям) в вирусном геноме главным образом двух типов: G→A и C→U [31]. Это структурно-функциональное свойство ФП лежит в основе его мутагенного действия.

Особенности и последствия мутагенного действия фавипиравира

В результате мутагенного действия ФП его применение приводит к значительному повышению частоты мутаций в геноме синтезируемых вирионов. Прирост таких мутаций имеет дозозависимый характер: при более высоких концентрациях препарата (> 100 мкМ) частота составляет 10^{-1} – 10^{-2} мутаций на 1 нуклеотид в геноме, тогда как при пониженных концентрациях эта величина находится на уровне 10^{-3} (рис. 2) [16, 26, 31]. Такой эффект мутагена порождает два важных последствия. При высоких концентрациях ФП количество мутаций чрезмерное, что несовместимо с жизнеспособностью образующегося вирусного потомства, — так называемое летальное действие. При низких концентрациях количество мутаций заметно снижается, но остается достаточным для обеспечения заметного повышения генетического разнообразия вирусного потомства на фоне сохранения его жизнеспособности [23, 31].

Стимулирование мутагенеза вирусного генома приводит к ускорению микроэволюции вируса. Во-первых, при усиленном мутагенезе возрастает частота возникновения мутантных форм вируса, устойчивых к самому мутагенному препарату, так называемых ускользающих вирусных мутантов [8, 11, 22]. Во-вторых, за счет возникающих мутантных форм вируса возрастает общее генетическое разнообразие вирусной популяции, что заметно увеличивает вероятность появления опасных вирусных вариантов, обладающих повышенной контагиозностью и патогенностью для человека и расширенным кругом хозяев, создающим предпосылки перехода таких мутантных вариантов на домашних и сельскохозяйственных животных и формирования новых связей в круге хозяев вируса между человеком и животными. В результате могут возникнуть новые миграционные потоки вируса между различными видами животных, а также человеком.

Усиление процесса появления мутантных форм вируса в результате широкого лечебного применения мутагенного препарата(ов) может спровоцировать опасную эпидемическую проблему. Эта проблема возникновения опасных вирусных

мутантов представляется особенно реальной в случае бессистемного применения химиопрепаратов мутагенного типа, особенно в случае свободного доступа к лекарству при отсутствии эффективного врачебного контроля его применения и мониторинга используемых терапевтических доз.

Пути снижения рисков появления опасных вирусных мутантов при применении химиопрепаратов мутагенного типа действия

При применении химиопрепаратов, обладающих мутагенным действием на вирус, для повышения мутагенного порога, затрудняющего возникновение генетического разнообразия инфекционного вируса и появление опасных вирусных мутантов, логично предложить три основных и практически реализуемых пути.

Первый путь для минимизации угрожающего мутагенного эффекта на вирус состоит в усовершенствовании структуры химиопрепарата. Модификация структуры мутагенного химиопрепарата, в частности ФП, должна заключаться в том, чтобы устранить его способность встраиваться в синтезируемую цепочку РНК и тем самым вызвать терминацию её элонгации и обрыв последующего синтеза полноценной молекулы. Достижение такой цели возможно, с одной стороны, путём заметного усиления аффинности нуклеозидной части препарата к полимеразе, чтобы сделать необратимым их комплексообразование. С другой стороны — путём изменения структуры рибозил-трифосфатной группы, чтобы заблокировать и сделать невозможным образование фосфодиэфирной связи между химиопрепаратом и последующим нуклеотидным основанием, что остановит элонгацию и вызовет обрыв синтезируемой молекулы РНК.

Второй путь, затрудняющий появление опасных мутантов вируса, состоит в использовании комбинаций химиопрепаратов с различным механизмом действия, направленных на различные вирусные и/или клеточные мишени. Имеются многочисленные данные для многих химиопрепаратов, действующих на различные вирусные белки (ферменты), включая вирусную полимеразу, о том, что пассирование вирусов в присутствии одного химиопрепарата (так называемая монотерапия) приводит к быстрому формированию вирусных мутантов, устойчивых к данному химиопрепарату [8, 11, 22]. Как правило, устойчивый штамм имел мутацию в вирусном гене белка, против которого был направлен химиопрепарат. Однако в случае совместного (параллельного) применения 2 и более химиопрепаратов, действующих на различные вирусные и/или клеточные мишени, не удастся наблюдать формирования мутантных штаммов даже после длительного пассирования вируса в присутствии комбинации

химиопрепаратов [34–37]. На основании этих данных представляется рациональным и оправданным применение противовирусных химиопрепаратов, включая ФП, в комбинациях, в которых химиопрепараты имеют различные мишени противовирусного действия. Более того, такое комбинированное применение противовирусных лекарств имеет, как правило, значительно более высокую терапевтическую эффективность и синергидный противовирусный эффект [38–42].

Третий путь, позволяющий предотвратить опасные последствия мутагенного эффекта ФП, заключается в соблюдении диапазона оптимальных высоких доз препарата в организме реципиента. Таким ориентиром диапазона можно считать уровень перманентной концентрации в организме не менее 75 мкМ (~30 мг/кг массы) [23, 26]. Оценка мутагенных концентраций ФП в культуре инфицированных вирусом гриппа клеток показывает, что концентрация 125 мкМ и выше обеспечивает эффективную терминацию синтеза вирусных РНК и их летальный мутагенез, что заметно тормозит образование жизнеспособных вирионов [8, 16, 21, 22, 26, 43]. Экстраполяция этой концентрации с учетом биодоступности в организме человека даёт поддерживающую терапевтическую дозу химиопрепарата 20–50 мг/кг массы пациента в сутки и выше [44]. При снижении лечебных концентраций ФП в организме инфицированного пациента будут синтезироваться значительные количества угрожающих мутантных форм вируса разной степени инфекционности и с непредсказуемыми свойствами.

Заключение

Усиление синтеза мутантных форм вирионов под действием ФП несет угрозу появления новых опасных вирусных штаммов с повышенной патогенностью для человека и животных и приобретенной устойчивостью к химиопрепарату. Для минимизации мутагенного эффекта ФП возможны синтез новых модификаций ФП, лишённых способности встраиваться в молекулу синтезированной РНК; комбинированное применение ФП с противовирусными химиопрепаратами иного механизма и направленными на различные вирусные и/или клеточные мишени; непрерывное применение при строгом врачебном контроле высоких терапевтических доз ФП для усиления летального мутагенного эффекта на инфекционный вирус в организме-реципиенте для предотвращения размножения его мутантных форм.

Благодарность

Авторы выражают благодарность академику РАН Д.К. Львову за поддержку и полезные дискуссии.

Acknowledgement

The authors are grateful to Dmitry K. Lvov, Full Member of RAS, for support and useful discussions.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Zhirnov O.P. Molecular targets in the chemotherapy of coronavirus infection. *Biochemistry (Mosc)*. 2020; 85(5): 523–30. <https://doi.org/10.1134/S0006297920050016>
- Tsai S.C., Lu C.C., Bau D.T., Chiu Y.J., Yen Y.T., Hsu Y.M., et al. Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (review). *Int. J. Mol. Med*. 2020; 47(1): 3–22. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4794>
- Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smees D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. 2013; 100(2): 446–54. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
- Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci*. 2017; 93(7): 449–63. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
- Furuta Y., Egawa H. Nitrogenous heterocyclic carboxamide derivatives or salts thereof and antiviral agents containing both. European Patent Office WO, 00/10569 (JP25044198 application 20.08.1998). WO2000010569A1; 2000.
- Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020; 209: 107512. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus Erad*. 2020; 6(2): 45–51. [https://doi.org/10.1016/s2055-6640\(20\)30016-9](https://doi.org/10.1016/s2055-6640(20)30016-9)
- Abdelnabi R., Morais A.T.S., Leyssen P., Imbert I., Beaucourt S., Blanc H., et al. Understanding the Mechanism of the Broad-Spectrum Antiviral Activity of Favipiravir (T-705): Key Role of the F1 Motif of the Viral Polymerase. *J. Virol*. 2017; 91(12): e00487–17. <https://doi.org/10.1128/jvi.00487-17>
- Jordan P.C., Stevens S.K., Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir. Chem. Chemother*. 2018; 26: 2040206618764483. <https://doi.org/10.1177/2040206618764483>
- Neogi U., Hill K.J., Ambikan A.T., Heng X., Quinn T.P., Byrareddy S.N., et al. Feasibility of known RNA polymerase inhibitors as anti-SARS-CoV-2 drugs. *Pathogens*. 2020; 9(5): 320. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050320>
- Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018; 153: 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Sada M., Saraya T., Ishii H., Okayama K., Hayashi Y., Tsugawa T., et al. Detailed molecular interactions of Favipiravir with SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza virus polymerases in silico. *Microorganisms*. 2020; 8(10): 1610. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101610>
- Naesens L., Guddat L.W., Keough D.T., van Kuilenburg A.B., Meijer J., Vande Voorde J., et al. Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Mol. Pharmacol*. 2013; 84(4): 615–29. <https://doi.org/10.1124/mol.113.087247>
- Smees D.F., Hurst B.L., Egawa H., Takahashi K., Kadota T., Furuta Y. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells. *J. Antimicrob. Chemother*. 2009; 64(4): 741–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp274>
- Bixler S.L., Bocan T.M., Wells J., Wetzell K.S., Van Tongeren S.A., Garza N.L., et al. Intracellular conversion and *in vivo* dose response of favipiravir (T-705) in rodents infected with Ebola virus. *Antiviral Res*. 2018; 151: 50–4. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.020>

ОБЗОРЫ

16. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J., Marjuki H., Webby R.J., Webster R.G., et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses *in vitro*. *J. Virol.* 2013; 87(7): 3741–51.
<https://doi.org/10.1128/jvi.02346-12>
17. Arias A., Thorne L., Goodfellow I. Favipiravir elicit antiviral mutagenesis during virus replication *in vivo*. *eLife.* 2014; 3: e03679.
<https://doi.org/10.7554/elife.03679>
18. Sangawa H., Komeno T., Nishikawa H., Yoshida A., Takahashi K., Nomura N., et al. Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(11): 5202–8.
<https://doi.org/10.1128/aac.00649-13>
19. Jin Z., Smith L.K., Rajwanshi V.K., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68347.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068347>
20. de Avila A.I., Gallego I., Soria M.E., Gregori J., Quer J., Esteban J.I., et al. Lethal mutagenesis of hepatitis C virus induced by Favipiravir. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0164691.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164691>
21. Guedj J., Piorkowski G., Jacquot F., Madelain V., Nguyen T.H.T., Rodallec A., et al. Antiviral efficacy of Favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS Med.* 2018; 15(3): e1002535.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002535>
22. Goldhill D.H., te Velthuis A.J.W., Fletcher R.A., Langat P., Zambon M., Lackenby A., et al. The mechanism of resistance to Favipiravir in influenza. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2018; 115(45): 11613–8.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1811345115>
23. Shannon A., Selisko B., Le N.T., Huchting J., Touret F., Piorkowski G., et al. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 4682.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18463-z>
24. Grande-Pérez A., Lazaro E., Lowenstein P., Domingo E., Manrubia S.C. Suppression of viral infectivity through lethal defection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005; 102(12): 4448–52.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0408871102>
25. Perales C., Mateo R., Mateu M.G., Domingo E. Insights into RNA virus mutant spectrum and lethal mutagenesis events: replicative interference and complementation by multiple point mutants. *J. Mol. Biol.* 2007; 369(4): 985–1000.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.03.074>
26. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell. Res.* 2020; 30: 269–71.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
27. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020; 6(10): 1192–8.
<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
28. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., et al. Role of Favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 102: 501–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
29. Ivashchenko A.A., Dmitriev K.A., Vostokova N.V., Azarova V.N., Blinow A.A., Egorova A.N., et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa1176.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
30. Eloy P., Solas C., Touret F., Mentré F., Malvy D., de Lamballerie X., et al. Dose rationale for Favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 108(2): 187.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1877>
31. Perales C., Gallego I., de Avila A.I., Soria M.E., Gregori J., Quer J., et al. The increasing impact of lethal mutagenesis of viruses. *Future Med. Chem.* 2019; 11(13): 1645–57.
<https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0457>
32. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020; 19(3): 149–50.
<https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
33. Ferron F. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115(2): E162–71.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1718806115>
34. Ilyushina N.A., Bovin N.V., Webster R.G., Govorkova E.A. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res.* 2006; 70(3): 121–31.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.01.012>
35. Lu Y., Hards K., Dahms S.O., Böttcher-Friebertshäuser E., Steinmetzer T., Than M.E., et al. Peptidomimetic furin inhibitor MI-701 in combination with oseltamivir and ribavirin efficiently blocks propagation of highly pathogenic avian influenza viruses and delays high level oseltamivir resistance in MDCK cells. *Antiviral Res.* 2015; 120: 89–100.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.05.006>
36. Baz M., Carbonneau J., Rhéaume C., Cavanagh M.H., Boivin G. Combination therapy with Oseltamivir and Favipiravir delays mortality but does not prevent Oseltamivir resistance in immunodeficient mice infected with pandemic A(H1N1) influenza virus. *Viruses.* 2018; 10(11): 610.
<https://doi.org/10.3390/v10110610>
37. Beigel J.H., Bao Y., Beeler J., Manosuthi W., Slandzicki A., Dar S.M., et al. A randomized double-blind phase 2 study of combination antivirals for the treatment of influenza. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17: 1255–65.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30476-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30476-0)
38. Hurt A.C., Ison M.G., Hayden F.G., Hay A.J. Second isirv antiviral group conference: overview. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2013; 7(Suppl. 3): 1–7.
<https://doi.org/10.1111/irv.12207>
39. Dunning J., Baillie J.K., Cao B., Hayden F.G. Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(12): 1259–70.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70821-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70821-7)
40. Li X., Yang Y., Liu L., Yang X., Zhao X., Li Y., et al. Effect of combination antiviral therapy on hematological profiles in 151 adults hospitalized with severe coronavirus disease 2019. *Pharmacol. Res.* 2020; 160: 105036.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105036>
41. Ortega J.T., Zambrano J.L., Jastrzebska B., Liprandi F., Rangel H.R., Pujol F.H. Understanding severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication to design efficient drug combination therapies. *Intervirology.* 2020; 63(1-6): 2–9.
<https://doi.org/10.1159/000512141>
42. Zhirnov O.P. High protection of animals lethally infected with influenza virus by aprotinin-rimantadine combination. *J. Med. Virol.* 1987; 21(2): 161–7.
<https://doi.org/10.1002/jmv.1890210208>
43. Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M., Sangawa H., Uehara S., Kozaki K., et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49(3): 981–6.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.981-986.2005>
44. Du Y.X., Chen X.P. Response to “Dose rationale for Favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2”. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 108(2): 190.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1878>

Информация об авторах

Жирнов Олег Петрович[✉] — д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, рук. лаб. вирусного патогенеза Института вирусологии им. Д.И. Ивановского НЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия; рук. лаб. вирусного патогенеза Русско-немецкой академии медико-социальных и биотехнологических наук, Москва, Россия, zhirnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3192-8405>

Чернышова Алёна Игоревна — м.н.с. лаб. иммунологии Института вирусологии им. Д.И. Ивановского НЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия; н.с. Русско-немецкой академии медико-социальных и биотехнологических наук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1290-4042>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 02.01.2021;
принята к публикации 16.02.2021;
опубликована 15.03.2021

Information about the authors

Oleg P. Zhirnov[✉] — D. Sci. (Biol.), Prof., Corr. Member of the RAS, Head, Laboratory of viral pathogenesis, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia; Head, Laboratory of viral pathogenesis, Russian-German Academy of Medico-Social and Biotechnological Sciences, Moscow, Russia, zhirnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3192-8405>

Alyona I. Chernyshova — junior researcher, Laboratory of immunology, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia; researcher, Russian-German Academy of Medico-Social and Biotechnological Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1290-4042>

Author contribution. 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.

The article was submitted 02.01.2021;
accepted for publication 16.02.2021;
published 15.03.2021