

# ПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.В. Зарубаев<sup>1</sup>, С.В. Васильева<sup>2</sup>, Я.Л. Есаулкова<sup>3</sup>, А.В. Гаршинина<sup>1</sup>,  
В.М. Вепринцева<sup>4</sup>, А.В. Галочкина<sup>1</sup>, Е.С. Процак<sup>5</sup>, И.В. Теселкин<sup>6</sup>,  
А.С. Морковник<sup>7</sup>, Л.Н. Диваева<sup>7</sup>, И.Н. Лаврентьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская ветеринарная академия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Санкт-Петербург, Россия

<sup>7</sup> Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Резюме.** Грипп является острой респираторной вирусной инфекцией, представляющей важную проблему для здравоохранения. Ежегодно грипп вызывает эпидемии, приводящие к повышению заболеваемости и смертности во всех регионах земного шара. Благодаря сегментарной организации генома и низкой точности его репликации вирус гриппа способен к ускользанию от иммунного ответа хозяина (антигенный дрейф), а также к селекции лекарственно-устойчивых вариантов. Это вызывает необходимость постоянного мониторинга за чувствительностью вирусных изолятов к противовирусным препаратам и разработке новых этиотропных противовирусных средств, имеющих альтернативные мишени и механизмы активности. Целью настоящего исследования была характеристика новых производных аминобензимидазола как протективных средств при летальной гриппозной инфекции у белых мышей. Эффективность соединений была оценена по их способности снижать специфическую смертность животных в ходе летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), повышать продолжительность жизни животных, а также нормализовать морфологическую структуру ткани легких по сравнению с группой плацебо. Для всех изученных соединений было показано снижение специфической смертности животных (от 20 до 60%). При этом препарат сравнения (осельтамивир фосфат) снижал смертность мышей на 80%. Наибольшие показатели протективной активности имело производное бензимидазола 2519, применение которого снижало гибель животных на 60% и повышало среднюю продолжительность их жизни на 1,6 сут по сравнению с контрольной группой. Морфологический анализ показал, что активность производного 2519 проявлялась в нормализации морфологической структуры ткани легких в ходе

## Адрес для переписки:

Зарубаев Владимир Викторович  
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, ФБУН НИИ  
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.  
Тел.: 8 (911) 928-04-95  
Факс: 8 (812) 233-20-92  
E-mail: zarubaev@gmail.com

## Contacts:

Vladimir V. Zarubaev  
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,  
St. Petersburg Pasteur Institute.  
Phone: +7 (911) 928-04-95  
Fax: +7 (812) 233-20-92  
E-mail: zarubaev@gmail.com

## Библиографическое описание:

Зарубаев В.В., Васильева С.В., Есаулкова Я.Л., Гаршинина А.В.,  
Вепринцева В.М., Галочкина А.В., Процак Е.С., Теселкин И.В.,  
Морковник А.С., Диваева Л.Н., Лаврентьева И.Н. Протективная  
активность новых производных бензимидазола при  
экспериментальной гриппозной инфекции // Инфекция и иммунитет.  
2018. Т. 8, № 2. С. 195–200. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-195-200

## Citation:

Zarubaev V.V., Vasilieva S.V., Esaulkova Y.L., Garshinina A.V., Vepriņtseva V.M.,  
Galochkina A.V., Protsak Y.S., Teselkin I.V., Morkovnik A.S., Divaeva L.N.,  
Lavrentieva I.N. Protective activity of novel benzimidazole derivatives  
at experimental influenza infection // Russian Journal of Infection and  
Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 195–200.  
doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-195-200

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (проект № 17-44-07003).

гриппозной пневмонии. На 5 сут после инфицирования клетки бронхиального эпителия выглядели сохранными, в отличие от разрушенных клеток с многочисленными вирусными включениями у контрольных животных. Сами очаги воспаления занимали меньшую по сравнению с контролем площадь. При этом корреляция между ранее полученными данными о вирусингибирующем действии этих соединений *in vitro* и данными, полученными на животных, отсутствовала. Это позволяет говорить о том, что несмотря на наличие прямой противовирусной активности, выявляемой в опытах *in vitro*, протективные свойства изученных аминобензимидазолов на животных обусловлены, помимо этиотропного эффекта, другими, патогенетическими, факторами. Таким образом, аминопроизводные бензимидазола следует рассматривать как соединения, перспективные для дальнейшей разработки и внедрения в качестве противогриппозных средств.

**Ключевые слова:** грипп, гриппозная инфекция, химиотерапия, производные бензимидазола, противовирусные средства, активность *in vivo*.

## PROTECTIVE ACTIVITY OF NOVEL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AT EXPERIMENTAL INFLUENZA INFECTION

Zarubaev V.V.<sup>a</sup>, Vasilieva S.V.<sup>b</sup>, Esaulkova Y.L.<sup>c</sup>, Garshinina A.V.<sup>a</sup>, Veprintseva V.M.<sup>d</sup>, Galochkina A.V.<sup>a</sup>, Protsak Y.S.<sup>e</sup>, Teselkin I.V.<sup>f</sup>, Morkovnik A.S.<sup>g</sup>, Divaeva L.N.<sup>g</sup>, Lavrentieva I.N.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, RAS (Siberian Branch), Novosibirsk, Russian Federation

<sup>c</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> St. Petersburg Veterinary Academy, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>e</sup> 1<sup>st</sup> St. Petersburg Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>f</sup> St. Petersburg Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russian Federation

<sup>g</sup> Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Abstract.** Influenza is an acute respiratory viral infection, which represents an important health problem. Every year, influenza causes epidemics and pandemics, leading to increase in morbidity and mortality in all regions of the globe. Due to the segmental organization of the genome and low accuracy of its replication, the influenza virus is capable of escaping the host's immune response (antigenic drift), as well as the selection of drug-resistant variants. This calls for constant monitoring of the sensitivity of viral isolates to antiviral drugs and the development of new etiotropic antiviral agents that have alternative targets and mechanisms of activity. The purpose of this study was to characterize the new aminobenzimidazole derivatives as protective agents in lethal influenza infection in white mice. The efficacy of the compounds was assessed by their ability to reduce specific mortality of animals in the course of lethal influenza pneumonia caused by the influenza A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) virus, increase the life duration of animals, and normalize the morphological structure of lung tissue comparing to the placebo group. For all the compounds studied, a decrease in the specific mortality of animals (from 20 to 60%) has been shown. The reference drug (oseltamivir phosphate) reduced the mortality of mice by 80%. The benzimidazole derivative 2519 demonstrated the highest indices of protective activity, its use reduced the mortality of animals by 60% and increased their mean day of death by 1.6 days in comparison with the control group. Morphological analysis showed that the activity of derivative 2519 was manifested in the normalization of the morphological structure of lung tissue in the course of influenza pneumonia. On day 5 after infection, the cells of the bronchial epithelium looked intact, in contrast to destroyed cells with numerous viral inclusions in control animals. The foci of inflammation themselves occupied a smaller area compared to the control. At the same time, there was no correlation between the previously obtained data on the virus-inhibiting effect of these compounds *in vitro* and the data obtained in animals. This suggests that despite the presence of direct antiviral activity detected previously in *in vitro* experiments, the protective properties of the studied aminobenzimidazoles on animals are caused, in addition to the etiotropic effect, by other pathogenetic factors. In conclusion, amino derivatives of benzimidazole should be considered as compounds that are promising for further development and introduction as an anti-influenza agents.

**Key words:** influenza, influenza infection, chemotherapy, benzimidazole derivatives, antivirals, activity *in vivo*.

## Введение

Грипп является острой респираторной вирусной инфекцией, представляющей важную проблему для здравоохранения. Ежегодно грипп вызывает эпидемии, приводящие к повышению заболеваемости и смертности во всех регионах земного шара [6]. Благодаря специфической организации генома и низкой точности его репликации вирус гриппа способен к ускольза-

нию от иммунного ответа хозяина (антигенный дрейф), а также к селекции лекарственно-устойчивых вариантов. Это вызывает необходимость постоянного мониторинга за антигенными свойствами циркулирующих штаммов и обновления штаммового состава вакцин. Кроме того, важной составной частью системы мониторинга за гриппом является контроль чувствительности вирусных изолятов к противовирусным препаратам [17].

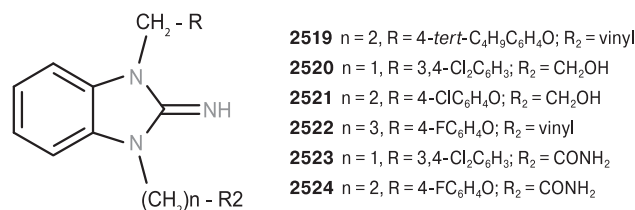
Для профилактики и лечения гриппа применяются противовирусные препараты четырех групп. Производные адамантана — амантадин и ремантадин — блокируют активность вирусного протонного канала М2 [4, 15]. Ингибиторы нейраминидазы — зарегистрированные в России осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленца), а также используемые в США и Японии перамивир (Рапиваб) и ланинамивир (Инавир), угнетают активность вирусного фермента нейраминидазы, блокируя тем самым процесс почкования вирионов потомства от плазматической мембраны [8]. Ингибиторы вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы рибавирин и фавипиравир (Т-705) индуцируют летальный мутагенез при транскрипции и репликации вирусного генома, приводя к формированию неинфекционного вирусного потомства [12]. Арбидол (умифеновир) ингибирует фузогенную активность вирусного гемагглютинаина, препятствуя латеральной диффузии его молекул, сборке фузогенного комплекса и слиянию вирусной и клеточной мембран [13].

Несмотря на большое количество вирусных компонентов, используемых в качестве мишеней для химиотерапии, каждая из групп препаратов имеет свои недостатки. Так, амантадин и ремантадин утратили свою фармакологическую актуальность, во-первых, из-за широкого распространения в человеческой популяции вируса гриппа В, против которого эти препараты исходно неактивны, а кроме того из-за повсеместного распространения лекарственно-устойчивых вариантов вируса [1, 7]. То же можно сказать об ингибиторах нейраминидазы. За период 2007–2009 гг. в пределах подтипа H1N1 было отмечено нарастание доли осельтамивир-устойчивых штаммов вируса гриппа, что привело к 100% резистентности во всех регионах земного шара [14]. Рибавирин, вследствие большого количества побочных эффектов, применяется лишь по жизненным показаниям, а также при терапии РС-вирусной инфекции у новорожденных и в комбинации с интерфероном — при лечении гепатита С [16].

Таким образом, разработка эффективных и доступных средств терапии гриппа, использующих альтернативные мишени и имеющих иные по сравнению с описанными механизмы активности, является актуальной задачей медицинской науки. Ранее нами был продемонстрирован противогриппозный потенциал новых химических соединений группы аминобензимидазолов [18]. Целью настоящего исследования была характеристика противовирусной активности соединений этой группы в опытах *in vivo*.

## Материалы и методы

**Препараты.** В работе использовали соединения группы аминобензимидазолов, синтезированные в Южном федеральном университете. Строение полученных соединений было подтверждено при помощи масс-спектрометрии



**Рисунок 1. Структура производных бензимидазола, использованных в исследовании**

Figure 1. Structure of benzimidazole derivatives used in the study

(рис. 1). В экспериментах использовали образцы с чистотой не менее 95%. Вещества растворяли в смеси Твин-80 — вода (1:50), после чего из полученного раствора готовили необходимые разведения на среде MEM для экспериментов на животных. В качестве референс-препарата использовали Тамифлю (осельтамивира фосфат, LaRoche, Швейцария).

**Вирусы.** В работе был использован адаптированный к мышам вирус гриппа A/California/7/09 (H1N1)pdm09. Вирус пассировали в аллантоисной полости 10–12 дневных куриных эмбрионов в течение 48 ч при 36°C.

**Животные.** Белых беспородных мышей (самки) массой 12–16 г получали из питомника «Рапполово» (Ленинградская область) и содержали на стандартном рационе с неограниченным доступом к пище и воде. Подбор животных в группы опыта проводили методом случайной выборки. До начала испытаний животные находились под наблюдением 1 неделю.

**Экспериментальная гриппозная инфекция.** Для заражения животных была использована вируссодержащая аллантоисная жидкость куриных эмбрионов. Исследуемые препараты вводили животным перорально через желудочный зонд в дозе 50 мг/кг и объеме 0,2 мл 1 р/сут в течение 5 дней, начиная с 1-х суток после инфицирования животных. В качестве препарата сравнения использовали Тамифлю, который вводили по той же схеме, что и изучаемые препараты, в дозе 20 мг/кг/сут. В качестве плацебо контрольной группе животных вводили физиологический фосфатный буфер. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы.

Вирус вводили животным интраназально под легким эфирным наркозом в дозе  $10^4$  TCID<sub>50</sub> на мыш. Наблюдение за животными осуществляли на протяжении 14 дней, то есть срока, в течение которого при экспериментальном гриппе отмечается смертность животных. Ежедневно фиксировали смертность животных в контрольных и опытных группах. На основании полученных показателей смертности в каждой группе рассчитывали процент смертности (М, отношение числа павших за 14 дней животных

**Таблица. Протективная активность производных бензимидазола при экспериментальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа A/California/7/09 (H1N1)pdm09**

Table. Protective activity of benzimidazole derivatives on influenza infection caused by A/California/7/09 (H1N1)pdm09 virus

Соединение Compound	Показатель селективности Selectivity index <i>in vitro</i> [18]	Смертность, % Mortality, %	Индекс защиты, % Index of protection, %	Средняя продолжительность жизни, сут. Mean day of death
2519	8	40,0	60,0	8,8
2520	83	60,0	40,0	7,2
2521	9	70,0	30,0	7,6
2522	8	60,0	40,0	7,5
2523	28	60,0	40,0	7,7
2524	23	80,0	20,0	7,5
Тамифлю/ Tamiflu	780	20,0	80,0	7,0
Плацебо/ Placebo	–	100,0	–	7,2

к общему числу зараженных животных в группе), индекс защиты (ИЗ, отношение разницы процентов смертности в контрольной и опытной группах к проценту смертности в контрольной группе) и среднюю продолжительность жизни животных (СПЖ) из расчета 14 дней наблюдения в соответствии со следующими формулами:

$$\text{СПЖ} = (\sum N D) / N_t,$$

где N — количество животных, проживших D дней, N<sub>t</sub> — общее число животных в группе;

$$M = M / N_t,$$

где M — число животных в группе, павших в течение 14 дней после заражения;

$$\text{ИЗ} = ((M_c - M_e) / M_c) \times 100\%,$$

где M<sub>c</sub> и M<sub>e</sub> — смертность в процентах в контрольной и опытной группах соответственно.

В отдельной серии экспериментов изучали влияние соединения 2519 на морфогенез гриппозной инфекции в легких. Для этого животных заражали вирусом в дозе 500 TCID<sub>50</sub> на мышь и вводили соединение 2519 или плацебо, как описано выше. На 5 день после заражения 5 животных из каждой группы умерщвляли, вскрывали и изолировали легкие для гистологического анализа.

**Гистологический анализ.** Для морфологического исследования легкие фиксировали 10% формалином на фосфатном буфере, отмывали в проточной воде в течение ночи, дегидратировали в этаноле нарастающей концентрации, проводили через хлороформ, заливали в парафин и готовили из полученных блоков срезы толщиной 4 мкм. Срезы освобождали от парафина ксилолом, регидратировали в этаноле убывающей концентрации, окрашивали гематоксилин-эозином, дифференцировали в подкисленном спирте, окончательно обезжировали в спиртах нарастающей концентрации, проводили через две смены ксилола и заключали в бальзам. Полученные препараты исследовали под световым микроскопом Leica DM1000. Качественно оценивали интенсивность и клеточный состав воспалительного инфильтрата в очагах пневмо-

нии, а также степень дегенеративных и пролиферативных процессов в ткани легких.

**Статистический анализ данных.** Достоверность различий в выживаемости животных проводили при помощи анализа кривых выживаемости Каплана–Мейера по методу Манта–Кокса пакета программ Statistica 8.0. Достоверными считали различия между группами, если параметр p не превышал 0,05.

## Результаты

В опытах по изучению протективной активности производных бензимидазола *in vivo* были использованы соединения, ранее продемонстрировавшие вирусингибирующие свойства в опытах *in vitro* [18]. Как было показано в ходе экспериментов, инфицирование животных адаптированным вирусом гриппа A/California/7/09 (H1N1)pdm09 приводило к развитию патологического процесса, сопровождающегося смертностью животных начиная с 6 дня после заражения. К 9 сут после инфицирования смертность животных составила 100%. Применение препарата сравнения осельтамивира фосфата (Тамифлю) снижало смертность животных на 80%, что говорит об активности этого препарата против модельного вируса.

Применение изучаемых соединений влияло на динамику гибели животных в разной степени. Для всех изученных соединений было показано снижение специфической смертности животных, а для соединения 2519 — увеличение средней продолжительности жизни на 1,6 сут по сравнению с контрольной группой. Производное бензимидазола 2519 имело наибольшие показатели протективной активности (индекс защиты 60%).

Данные экспериментов о влиянии производных бензимидазола на динамику гибели животных суммированы в таблице и для наглядности представлены на рисунке 2 (III обложка).

Полученные данные были подтверждены при помощи морфологического анализа ткани легких животных. У зараженных животных, не получавших лечения, морфологические изменения

легочной ткани на 5 сут после инфицирования характеризовались поражениями в виде скоплений нейтрофилов и клеточного детрита в просветах крупных бронхов, вирусспецифическим поражением клеток бронхиального эпителия с формированием в них вирусных включений и отторжением пораженных клеток в просвет бронха, интенсивного серозного интерстициального отека, очагов геморрагического отека, нейтрофильной инфильтрации и распада клеток в респираторных отделах, расширением сосудов и спадением альвеол (рис. 3А, III обложка). Значительная часть нейтрофилов при этом находилась в стадии распада. Перечисленные явления типичны для интенсивно протекающей вирусной пневмонии, и степень их выраженности может служить критерием для оценки тяжести процесса.

При использовании соединения 2519 отличия морфологической структуры легких животных, прошедших лечение, от контрольной группы заключались в резком ограничении признаков вирусспецифического поражения ткани легких на острой стадии гриппозной пневмонии. Так, на 5 сут после инфицирования клетки бронхиального эпителия выглядели сохранными, в отличие от разрушенных клеток с многочисленными вирусными включениями у контрольных животных. Сами очаги воспаления занимали меньшую по сравнению с контролем площадь (рис. 3Б, III обложка). Таким образом, активность бензимидазольного производного 2519 проявлялась в нормализации морфологической структуры ткани легких в ходе гриппозной пневмонии.

## Обсуждение

Опасность гриппозной инфекции, способность вируса гриппа к формированию лекарственно-устойчивых штаммов, приводящая к снижению эффективности этиотропной противовирусной терапии, диктует необходимость поиска и разработки новых препаратов, обладающих возможно более высокой эффективностью и широким спектром противовирусного действия. Ранее нами были продемонстрированы вирусингибирующие свойства новых производных аминокбензимидазолов [18]. В настоящем исследовании представлены данные о противогриппозной активности соединений этой группы в опытах *in vivo*.

Сопоставляя данные об активности производных *in vivo* и *in vitro*, можно видеть, что корреляция между индексом селективности на клетках и про-

тективной активностью в опытах на животных отсутствует. Так, наиболее активное производное 2520 (SI = 83) в опытах на животных проявляло умеренные защитные свойства (ИЗ = 40), тогда как максимальная протективная активность была обнаружена у наименее активного, по данным *in vitro*, соединения 2519 (SI = 8). В то же время соединение 2522, так же, как и 2519, не имеющее активности в клеточной культуре, и на животной модели проявляло умеренную активность (ИЗ = 40%). Из этого можно заключить, что несмотря на наличие прямой противовирусной активности, выявляемой в опытах *in vitro*, протективные свойства бензимидазолов на животных обусловлены, помимо этиотропного эффекта, другими, патогенетическими, факторами.

Производные бензимидазола используются в фармакологии в течение длительного времени, и за это время для многих из них была показана биологическая активность самой разной природы. Так, эти соединения проявляли противовоспалительные, противомикробные, анальгезирующие, противотуберкулезные свойства, а также обладали противораковой, противовирусной, антипротозойной, диуретической, антипаразитарной и антигипертензивной активностью [9]. Прямая противовирусная активность бензимидазолов была продемонстрирована в отношении вируса герпеса [10], респираторно-синцитиального вируса [5] и др. [2]. Ни одно из соединений этой группы, однако, не было зарегистрировано как противовирусное средство [2]. При этом все большее количество исследований свидетельствует о способности бензимидазолов проявлять протективную активность при острых состояниях за счет их активности как антагонистов рецепторов, обеспечивающих реакции врожденного иммунитета. Так, была показана активность бензимидазольного производного 1g как агониста TLR8 [3], а для некоторых других соединений этой группы — способность ингибировать передачу сигнала Jak-1 [11]. Таким образом, выявленная в ходе опытов протективная активность может быть обусловлена как непосредственно вирусингибирующими свойствами производных бензимидазола, так и опосредованными патогенетическими механизмами. Помимо этого, разные соединения могут обладать разной биодоступностью, что тоже будет вносить вклад в суммарные показатели защиты при гриппозной инфекции. Для детального изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

## Список литературы/References

1. Abed Y., Goyette N., Boivin G. Generation and characterization of recombinant influenza A (H1N1) viruses harboring amantadine resistance mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 2, pp. 556–559. doi: 10.1128/AAC.49.2.556-559.2005
2. Akhtar W., Khan M.F., Verma G., Shaquiquzzaman M., Rizvi M.A., Mehdi S.H., Akhter M., Alam M.M. Therapeutic evolution of benzimidazole derivatives in the last quinquennial period. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, vol. 126, pp. 705–753. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.12.010
3. Beesu M., Caruso G., Salyer A.C., Shukla N.M., Khetani K.K., Smith L.J., Fox L.M., Tanji H., Ohto U., Shimizu T., David S.A. Identification of a human toll-like receptor (TLR) 8-specific agonist and a functional pan-TLR inhibitor in 2-aminoimidazoles. *J. Med. Chem.*, 2016, vol. 59, no. 7, pp. 3311–3330. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00023

4. Cady S.D., Schmidt-Rohr K., Wang J., Soto C.S., Degrado W.F., Hong M. Structure of the amantadine binding site of influenza M2 proton channels in lipid bilayers. *Nature*, 2010, vol. 463, pp. 689–692. doi: 10.1038/nature08722
5. Cichero E., Tonelli M., Novelli F., Tasso B., Delogu I., Loddo R., Bruno O., Fossa P. Benzimidazole-based derivatives as privileged scaffold developed for the treatment of the RSV infection: a computational study exploring the potency and cytotoxicity profiles. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 375–402. doi: 10.1080/14756366.2016.1256881
6. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K., Iskander J.K., Uyeki T.M., Mootrey G., Bresee J.S., Cox N.J. Prevention and control of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm. Rep.*, 2008, vol. 57, pp. 1–60.
7. Hurt A.C. The epidemiology and spread of drug resistant human influenza viruses. *Curr. Opin. Virol.*, 2014, vol. 8, pp. 22–29. doi: 10.1016/j.coviro.2014.04.009
8. Ikematsu H., Kawai N., Iwaki N., Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activity of four neuraminidase inhibitors against clinical isolates of the influenza virus circulating in the Japanese 2013–2014 season. *J. Infect. Chemother.*, 2015, vol. 21, iss. 9, pp. 634–638. doi: 10.1016/j.jiac.2015.05.004
9. Keri R.S., Hiremathad A., Budagumpi S., Nagaraja B.M. Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2015, vol. 86, iss. 1, pp. 19–65. doi: 10.1111/cbdd.12462
10. Kharitonova M.I., Denisova A.O., Andronova V.L., Kayushin A.L., Konstantinova I.D., Kotovskaya S.K., Galegov G.A., Charushin V.N., Miroshnikov A.I. New modified 2-aminobenzimidazole nucleosides: Synthesis and evaluation of their activity against herpes simplex virus type 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, vol. 27, iss. 11, pp. 2484–2487. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.03.100
11. Kim M.K., Shin H., Park K.S., Kim H., Park J., Kim K., Nam J., Choo H., Chong Y. Benzimidazole derivatives as potent JAK1-selective inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2015, vol. 58, no. 18, pp. 7596–7602. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01263
12. Lee S.M., Yen H.L. Targeting the host or the virus: current and novel concepts for antiviral approaches against influenza virus infection. *Antiviral Res.*, 2012, vol. 96, iss. 3, pp. 391–404. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.09.013
13. Pécheur E.I., Borisevich V., Halfmann P., Morrey J.D., Smee D.F., Prichard M., Mire C.E., Kawaoka Y., Geisbert T.W., Polyak S.J. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *J. Virol.*, 2016, vol. 90, no. 6, pp. 3086–3092. doi: 10.1128/JVI.02077-15
14. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res.*, 2013, vol. 98, iss. 2, pp. 174–185. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.03.014
15. Scholtissek C., Quack G., Klenk H.D., Webster R.G. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives. *Antiviral Res.*, 1998, vol. 37, iss. 2, pp. 83–95. doi: 10.1016/S0166-3542(97)00061-2
16. Torriani F.J., Rodriguez-Torres M., Rockstroh J.K., Lissen E., Gonzalez-García J., Lazzarin A., Carosi G., Sasadeusz J., Katlama C., Montaner J., Sette H.Jr., Pässe S., De Pampillis J., Duff F., Schrenk U.M., Dieterich D.T., APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, pp. 438–450. doi: 10.1056/NEJMoa040842
17. Webster R.G., Govorkova E.A. Continuing challenges in influenza. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2014, vol. 1323, 115–139. doi: 10.1111/nyas.12462
18. Zarubaev V.V., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Karpinskaya L.A., Borodkin G.S. Tautomeric and non-tautomeric N-substituted 2-iminobenzimidazolines as new lead compounds for the design of anti-influenza drugs: an in vitro study. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, vol. 24, iss. 22, pp. 5796–5803. doi: 10.1016/j.bmc.2016.09.036

**Авторы:**

**Зарубаев В.В.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Васильева С.В.**, к.х.н., научный сотрудник лаборатории химии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, Россия;

**Есаулкова Я.Л.**, студентка, Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия;

**Гаршинина А.В.**, научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Вепринцева В.М.**, студентка, ФГБОУ ВО СПбГАВМ, Санкт-Петербург, Россия;

**Галочкина А.В.**, к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Процак Е.С.**, студент, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Теселкин И.В.**, студент, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Санкт-Петербург, Россия;

**Морковник А.С.**, д.х.н., зав. лабораторией органического синтеза, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

**Диваева Л.Н.**, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

**Лаврентьева И.Н.**, д.б.н., зав. лабораторией экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Zarubaev V.V.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Vasilieva S.V.**, PhD (Chemistry), Researcher, Laboratory of Chemistry of Nucleic Acids, Novosibirsk, Russian Federation;

**Esaulkova Y.L.**, Student, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Garshinina A.V.**, Researcher, Laboratory of Experimental Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Veprintseva V.M.**, Student, Saint Petersburg Veterinary Academy, St. Petersburg, Russian Federation;

**Galochkina A.V.**, PhD (Medicine), Junior Researcher, Laboratory of Experimental Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Protsak Y.S.**, Student, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Teselkin I.V.**, Student, St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russian Federation;

**Morkovnik A.S.**, PhD, MD (Chemistry), Head of the Laboratory of Organic Synthesis, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation;

**Divaeva L.N.**, PhD (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory of Organic Synthesis, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation;

**Lavrentieva I.N.**, PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Experimental Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.