


## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КОРИ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ РАЗРАБОТОК

В. В. Зарубаев, И. Н. Лаврентьева 


Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Корь — тяжелое инфекционное заболевание с исключительно высокой эффективностью передачи от человека к человеку. Корь является вакциноконтролируемой инфекцией, и контроль над заболеваемостью проводится при помощи вакцинации. До введения вакцинации против кори в 60-х годах прошлого века, ежегодно во всем мире регистрировалось около 30 миллионов случаев кори, из которых более 2 миллионов заканчивались смертью [1]. Смертность от кори начала снижаться в промышленно развитых странах в первой половине XX в. в связи с экономическим развитием, улучшением питания и более эффективной поддерживающей терапией, особенно антибиотикотерапией при кореассоциированной бактериальной пневмонии [2]. Оценка коэффициента летальности (КЛ) для кори варьирует в широких пределах от <0,01% до >5% и зависит от среднего возраста инфицирования, состояния питания населения, охвата вакцинацией и доступа к медицинскому обслуживанию [3]. Корь является основной причиной смерти среди перемещенного населения (особенно в лагерях беженцев), а КЛ у детей в условиях крупных гуманитарных кризисов, по оценкам, достигает 20–30% [4]. Корь протекает в менее тяжелой форме у вакцинированных лиц с ослабленным иммунитетом, и показатели смертности в этой группе ниже, чем у невакцинированных. По мере увеличения охвата населения вакцинацией средний возраст инфицирования увеличивается, что смещает бремя болезни в более старшие возрастные группы с тяжелым клиническим течением болезни и высоким КЛ.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, корь, вирусы, ингибиторы, специфическая терапия

**Вклад авторов:** В. В. Зарубаев — обзор литературы, подготовка рукописи; И. Н. Лаврентьева — подготовка рукописи.

**Финансирование:** при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема: «Разработка новых профилактических и лечебных препаратов против социально значимых вирусных заболеваний». УДК 578.2.213; № госрегистрации 121030200272-6.

 **Для корреспонденции:** Ирина Николаевна Лаврентьева  
ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Россия; [pasteur.lawr@mail.ru](mailto:pasteur.lawr@mail.ru)

**Статья поступила:** 19.01.2026 **Статья принята к печати:** 07.03.2026 **Опубликована онлайн:** 23.03.2026

**DOI:** 10.24075/dc.2026.005

**Авторские права:** © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## CURRENT PROBLEMS AND FUTURE PROSPECTS OF SPECIFIC MEASLES THERAPY

Zarubaev VV, Lavrentieva IN 


St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian

Measles is a severe highly contagious and vaccine-preventable disease. Before the introduction of the measles vaccine in the 1960s, an estimated 30 million cases and over 2 million deaths were recorded annually [1]. In industrialized nations, measles mortality declined during the early 20th century due to economic development, better nutrition, and enhanced supportive care, particularly antibiotic therapy for secondary bacterial pneumonia [2]. Measles mortality rates (MR) range from less than 0.01% to over 5%, largely driven by average age of infection, nutritional status, vaccination coverage, and access to medical care [3]. Measles is the leading cause of mortality among displaced populations (especially in refugee camps), whereas MR among children from major humanitarian crises was estimated at 20–30% [4]. Measles is less severe in vaccinated individuals with weak immune systems, and mortality rates in this group are lower than for measles cases in unvaccinated individuals. Increased vaccination coverage often shifts the burden of disease from average ages toward older adults with severe clinical courses and high MR.

**Keywords:** infectious diseases, measles, viruses, inhibitors, specific therapy

**Author contribution:** Zarubaev VV — literature review, preparation of the manuscript; Lavrentieva IN — preparation of the manuscript.

**Financing:** supported by the Ministry of Health of the Russian Federation and devoted to Development of New Preventive and Therapeutic Drugs against Socially Significant Viral Diseases. UDC 578.2.213; State Registration Number 121030200272-6.

 **Correspondence should be addressed:** Irina N Lavrentieva  
Mira St., 14, St. Petersburg, 197101, Russia; [pasteur.lawr@mail.ru](mailto:pasteur.lawr@mail.ru)

**Received:** 19.01.2026 **Accepted:** 07.03.2026 **Published online:** 23.03.2026

**DOI:** 10.24075/dc.2026.005

**Copyright:** © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА КОРИ

Вирус кори принадлежит к роду *Morbillivirus* семейства *Paramyxoviridae*. Вирионы вируса кори имеют сферическую или плеоморфную форму, размер их варьирует от 120 нм до 300 нм в диаметре. Геном вируса представлен

одноцепочечной РНК отрицательной полярности. Он состоит приблизительно из 16 000 нуклеотидов и заключен в липидсодержащую оболочку, полученную в ходе почкования от клетки-хозяина. Геном содержит шесть генов, каждый из которых кодирует один структурный белок: белок нуклеокапсида (N), фосфопротеин

(P), матриксный белок (M), белок слияния (F), белок гемагглютинаина (H) и большой белок (L). Ген P кодирует два дополнительных неструктурных белка: белок V и белок С1. Трансмембранные гликопротеины H и F экспонированы на поверхности вируса. Связывание белка H с рецептором хозяина запускает конформационные изменения в белке F, что вызывает слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной и высвобождение рибонуклеопротеиновых (РНП) комплексов в цитоплазму клеток-мишеней. Репликация и транскрипция вирусного генома происходят полностью в цитоплазме [5]. Вирусная РНК служит матрицей для вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы как для транскрипции, так и для репликации [6]. Первичная транскрипция начинается на 3'-конце генома, и вирусные гены транскрибируются в направлении от 3' к 5' с помощью последовательного механизма «стоп-старт». Вновь синтезированные вирусные мРНК транслируются в вирусные белки с помощью трансляционного аппарата хозяина. (+)-геномная РНК затем служит матрицей для синтеза комплементарной цепи (-)-РНК, которая в дальнейшем входит в состав вирионов потомства. Координированные взаимодействия между вирусными компонентами (сборка белка M, комплекса РНП и гликопротеинов в определенных участках плазматической мембраны инфицированных клеток), а также между вирусными и клеточными факторами приводят к образованию полностью инфекционных частиц вируса. В ходе этих процессов вирус собирается и высвобождается из инфицированных клеток. Кроме того, белки H и F, экспрессируемые на поверхности клеток, инфицированных MeV, вызывают слияние инфицированных клеток с соседними клетками, образуя многоядерные гигантские клетки или синцитии. Большое количество инфекционных вирусов потомства остается связанным с клеткой, и распространение вируса внутри хозяина в первую очередь опосредовано прямой передачей вируса от клетки к клетке через инфекционные синапсы [5].

## 2. ПАТОГЕНЕЗ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

Первичными клетками-мишенями вируса кори являются клетки эпителия верхних дыхательных путей. После инфицирования вирус кори, присутствующий в дыхательных путях, захватывается дендритными клетками и макрофагами, а затем передается тимоцитам, Т- и В-клеткам, а также гемопоэтическим стволовым клеткам [7, 8]. Инфицированные мононуклеарные клетки обеспечивают проникновение и распространение вируса кори в лимфоидные органы, где репликация происходит в эндотелиальных и эпителиальных клетках. Системное распространение протекает клинически бессимптомно и длится 7–14 дней. Во время продромальной фазы кори обычно наблюдается лихорадка и, по крайней мере, один из следующих симптомов: кашель, насморк или конъюнктивит, что обусловлено повреждением эпителиальных клеток вследствие репликации вируса [9]. Характерная коревая сыпь — макулопапулезная экзантема — связана с иммунным ответом на вирус кори и присутствует практически у всех иммунокомпетентных пациентов. Инфицирование кератиноцитов может привести к кератоконъюнктивиту с развитием слепоты [10]. Инфицированные лимфоидные и миелоидные клетки затем уничтожаются иммунными клетками, и этот иммунный ответ при кори отвечает за кореподобную сыпь, гиперемиию и отек.

## 2.1 Иммуносупрессия при кори

Вирусные белки V, С и Р играют роль в уклонении от врожденного иммунного ответа хозяина на инфекцию. Они подавляют реакции врожденного иммунитета хозяина, блокируя как сигнальные, так и эффекторные его этапы, в том числе индукцию и выработку интерферона. Вместе взятые, эти процессы приводят к полному уходу от иммунного ответа хозяина и исключительно высокой вирулентности MeV *in vivo* [11]. Корь приводит также к подавлению адаптивного иммунного ответа, что происходит посредством различных механизмов и может привести к повышенной восприимчивости к оппортунистическим инфекциям. Как инфицированные, так и неинфицированные лимфоциты пациентов с корью подвержены клеточной гибели [12]. Иммунологические нарушения сохраняются как минимум несколько недель, месяцев или даже лет, вследствие чего корь может вызывать отсроченную смерть в течение 2–3 лет после заражения [2].

Пневмония остается одной из основных причин заболеваемости и смертности, связанных с инфекциями, вызванными вирусом кори [13]. Корь также может привести к стойкой инвалидности, например, слепоте у детей с дефицитом витамина А или глухоте, а также интеллектуальным нарушениям, связанным с энцефалитом [13, 14]. Одним из серьезных осложнений кори является синдром подострого склеротизирующего панэнцефалита (ПСПЭ), дегенеративное заболевание, обусловленное инфицированием вирусом клеток центральной нервной системы, и проявляющееся через 5–10 лет после заражения. ПСПЭ приводит к преждевременной смерти, которой предшествует прогрессирующее изменение личности, миоклонические судороги и двигательные расстройства, приводящие к коме и смерти больного. Смерть наступает обычно через 1–3 года после постановки диагноза ПСПЭ [15].

## 3. СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

### 3.1 Вакцинация

Корь является вакциноуправляемой инфекцией; иммунизация против кори иммунокомпетентных лиц обеспечивает формирование длительного, стойкого иммунитета к этому заболеванию.

Вакцинные штаммы для живой аттенуированной вакцины против кори создавались в конце 50-х, начале 60-х годов прошлого века в разных странах мира. Наиболее успешные из них входят в состав моно- и ассоциированных вакцин и с успехом применяются и в настоящее время. Все современные вакцины содержат живой аттенуированный штамм вируса кори. Большинство вакцинных штаммов происходят от прототипного штамма Эдмонстон (штаммы Эдмонстон В, Моратен, Шварц и Эдмонстон-Загреб), хотя некоторые вакцины происходят от других вирусов дикого типа. Штамм Ленинград-16 был получен в НИИЭМ имени Пастера и с 1967 г. широко применялся для вакцинопрофилактики кори в СССР и странах Восточной Европы. В настоящее время он входит в состав всех моно- и ассоциированных вакцин российского производства.

Разработка эффективной вакцины позволила включить корь в Расширенную программу иммунизации ВОЗ (1974 г.), целью которой была активная иммунизация в глобальном масштабе детей 1 года жизни против 6

детских наиболее распространенных и опасных детских инфекций (полиомиелита, дифтерии, туберкулеза, столбняка, коклюша и кори), что привело к существенному снижению показателей заболеваемости и смертности от кори в последующие годы. Добавление в плановую иммунизацию второй (ревакцинирующей) прививки еще больше повысило защиту от заболевания. Вторая доза вакцины создает защиту у «неудачно привитых», по каким-либо причинам не ответивших выработкой антител на первую вакцинацию (иммуносупрессия, интеркуррентные заболевания), а также у детей, привитых в возрасте 9 месяцев, согласно национальному календарю профилактических прививок, действующему, например, во многих странах Африканского региона ВОЗ. Иммунный ответ у детей, привитых в возрасте до 1 года, со временем ослабевает из-за невозможности иммунной системы детей младшего возраста обеспечить формирование длительного, напряженного поствакцинального иммунитета.

Учитывая успехи, достигнутые в борьбе с корью, ВОЗ в начале 2000-х гг. приняла Программу элиминации кори в глобальном масштабе. Элиминация кори должна была быть достигнута в 5 из 6 регионов ВОЗ к 2020 г.

Тем не менее, несмотря на успешную в целом реализацию программы вакцинопрофилактики, до настоящего времени возникают крупные вспышки кори не только в развивающихся, но и в индустриально развитых странах [16, 17].

Так, в Европейском регионе ВОЗ особо высокая заболеваемость корью была документирована в 2018–2019 гг. (82599 и 104420 случаев соответственно) [18]. В 2019 г. в Европейском регионе по заболеваемости корью лидировали Украина (57282 случаев), Казахстан (13326 случаев), Грузия (3920 случаев). В регионе Юго-Восточной Азии — Индия (76588 случаев), в Западно-Тихоокеанском регионе наибольшее число случаев в 2019 г. было отмечено на Филиппинах (46689). На Африканском континенте крупные вспышки кори были отмечены в Мадагаскаре (151032 случая), Нигерии (27195 случаев) и ряде других стран [19].

Период пандемии COVID-19 характеризовался резким снижением распространения кори в странах, где осуществлялись противоэпидемические мероприятия в отношении новой коронавирусной инфекции. Локдаун привел к ограничению передачи не только SARS-CoV-2, но и вируса кори. Однако этот же период характеризовался существенным снижением охвата прививками против кори из-за резко возросшего числа медицинских отводов и отвлечения ресурсов на борьбу с пандемией. Следствием стала новая волна активного распространения кори, наблюдаемая в разных регионах ВОЗ в 2023–2024 гг., что подтверждает недостаточность профилактических мер, предпринимаемых в тех или иных регионах. Так, в Европейском регионе были выявлены 175 случаев кори, в том числе в Турции — 51 случай, Азербайджане — 38 случаев, Франции — 16, Украине — 15, Польше — 14, Таджикистане — 10 случаев. В России в 2021 г. лабораторно был подтвержден 1 случай кори; в 2022 г. — 117 случаев, а за девять месяцев 2023 г. было зарегистрировано 3378 случаев коревой инфекции.

На сегодняшний день среди причин распространения кори следует назвать:

- активные миграционные процессы и импортирование кори из эпидемически неблагополучных стран;
- при импортировании кори инфицирование лиц из групп риска: работников медицинской,

образовательной и социальной сфер; студентов, трудовых мигрантов, туристов — с дальнейшим распространением кори вследствие снижения уровня популяционного иммунитета;

- снижение настороженности в отношении кори у медицинских работников вследствие продолжительного эпидемического благополучия в 2000–2010 гг.;
- отказ от иммунизации отдельных групп населения (лица, ведущие кочевой образ жизни, члены религиозных общин и т.д.) и отсутствие приверженности вакцинации, активизация и увеличение числа «антипрививочников».

Таким образом, за счет всех перечисленных причин существует большая когорта населения, не охваченная вакцинацией и распространяющая корь в популяции. В таких условиях дополнительной мерой контроля коревой инфекции могут стать противовирусные химиопрепараты, способные ограничивать репликацию вируса и тем самым не только снижать тяжесть заболевания у отдельного больного, но и способствовать ограничению распространения вируса кори в популяции.

### 3.2. Специфическая терапия кори

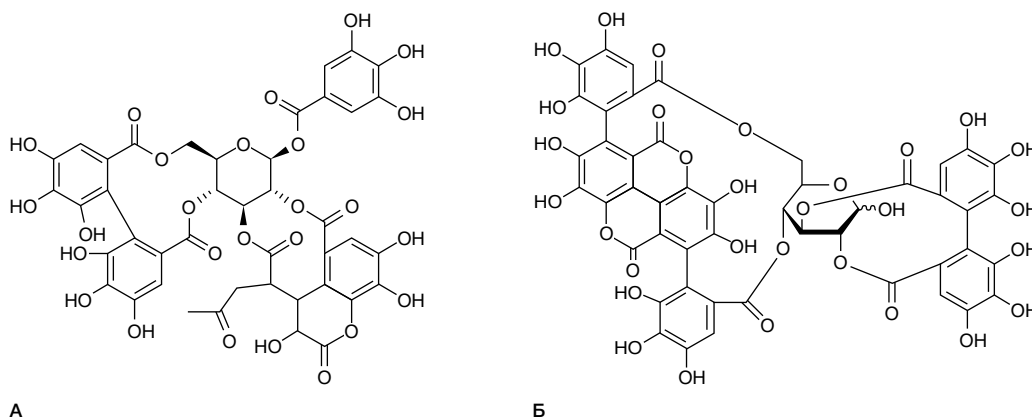
Лечение неосложненных случаев кори обычно включает поддерживающую терапию, включая жаропонижающие и противокашлевые средства, гидратацию и контроль окружающей среды, например увлажнение [20]. Правильное питание и прием добавок витамина А защищают от развития более тяжелых симптомов, связанных с корью [21].

Разработке химиопрепаратов для терапии кори, ввиду вакциноконтролируемости этой инфекции, традиционно уделялось мало внимания. Вследствие этого в настоящее время не существует противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью для лечения кори. Тем не менее, в этом направлении есть определенные наработки.

Жизненный цикл вируса кори происходит в цитоплазме клетки и включает несколько критически важных этапов с участием ключевых структурных компонентов. Это, во-первых, белки, обеспечивающие прикрепление к поверхности клетки, и во-вторых, слияние вирусной и клеточной мембран. В-третьих, это вирусная РНК-полимераза, обеспечивающая транскрипцию и репликацию вирусного генома. В настоящее время для каждого из этих компонентов существуют эффективные ингибиторы, не доведенные, однако, до стадии клинических испытаний. Кроме того, для многих соединений с показанной противовирусной активностью мишень не установлена. Помимо этого, для подавления репродукции вируса кори на уровне организма используются вещества, направленные не на вирусные, а на клеточные мишени, преимущественно вызывающие активацию иммунного ответа организма на инфекцию. Рассмотрим подробнее каждую из перечисленных групп соединений.

#### 3.2.1. Ингибиторы связывания с рецептором

Первым этапом вирусного жизненного цикла является связывание вирусной частицы со специфическим рецептором на поверхности клеточной мишени. Вирус кори, как и многие другие вирусы, в качестве основных факторов входа используют гликозаминогликаны (ГАГ). Это



A

Б

Рис. 1. Хебулаговая кислота (А) и пуникалагин (Б) — ингибиторы проникновения вируса кори в клетку [22]

отрицательно заряженные линейные полисахариды, обычно сульфатированные и включающие хондроитинсульфат (ХС) и гепарансульфат (ГС). Они представляют собой репертуар сложных природных гликанов, локализованных во внеклеточном матриксе и на поверхности клеток. Взаимодействие вирусных гликопротеинов с ГАГ обеспечивает первоначальное прикрепление вирусных частиц к поверхности клетки-мишени, что в дальнейшем повышает эффективность следующего этапа — более аффинного связывания с вирусспецифическими клеточными рецепторами и проникновения вируса в целом [22].

Два полифенольных соединения класса танинов — хебулаговая кислота и пуникалагин (рис. 1) — ингибируют репродукцию многих оболочечных вирусов, включая и вирус кори [23].

Предполагается, что танины связываются с вирусными гликопротеинами на поверхности этих вирусов и на поверхности инфицированных клеток, блокируя прикрепление вируса, проникновение и распространение от клетки к клетке. При этом оба танина могут воздействовать не на один, а на несколько этапов инфицирования, включая прикрепление вируса к клетке, слияние мембран и вирус-опосредованное слияние инфицированных клеток друг с другом.

### 3.2.2. Ингибиторы белка слияния

Вирус кори является оболочечным вирусом, и его проникновение в клетку полностью зависит от эффективности процесса слияния вирусной оболочки и клеточной мембраны. Аппарат слияния вируса кори состоит из двух вирусных поверхностных белков, образующих гетероолигомерные комплексы. Эти комплексы состоят из тетрамерного гликопротеина адсорбции (Н) и тримерного гликопротеина слияния (F). При взаимодействии Н со специфическим рецептором клетки-хозяина запускается последовательный каскад конформационных изменений (сначала в Н, а затем в F). В конечном счете эти структурные перестройки приводят к слиянию мембран вируса и клетки, образованию в них так называемых пор слияния, через которые вирусный геном проникает в цитозоль клетки-хозяина. Важно отметить, что слияние мембран необходимо не только для проникновения вируса в клетку, но и для латерального распространения от клетки к клетке, что в конечном счете приводит к образованию многоядерных клеток (также называемых синцитиями) — отличительному признаку

морбилливирусных и многих других парамиксовирусных инфекций [23, 24].

Вирусный белок слияния F ассоциирован с оболочкой и состоит из трех основных доменов — головки, обеспечивающей связывание белка с клеточным рецептором, стебля, необходимого для последующего процесса слияния мембран, и трансмембранного домена, обеспечивающего закоривание белка в оболочке вируса. В процессе слияния мембран важную роль играют две высококонсервативные последовательности гептадных повторов (HR), одна из которых расположена рядом с пептидом слияния и вблизи N-конца белка (домен HRN, или HRA), а другая — рядом с трансмембранным доменом и вблизи C-конца (HRC или HRB). После активации белка F и встраивания пептида слияния в мембрану клетки следует рефолдинг F в промежуточное шпильковое промежуточное соединение и образование стабильной структуры ядра слияния типа шестиспирального пучка (6-НВ).

При активации, опосредованной белком Н, тримеры F, находящиеся исходно в метастабильной, неактивной, или так называемой префузионной, конформации, претерпевают ряд спонтанных и необратимых конформационных изменений. Каскад таких структурных перестроек представляет собой последовательность из нескольких этапов: 1) домен стебля, образованный тремя компактными доменами HRB, раскрывается; 2) одиннадцать сегментов области HRA трех мономеров затем перестраиваются в расширенную спиральную конформацию, что позволяет переместить и встроить высвободившийся пептид слияния в клеточную мембрану, образуя так называемый промежуточный продукт «прешпильки», и 3) три пептида HRB поворачиваются вокруг основания глобулярной головки, чтобы прикрепиться к спирали, тем самым формируя конечную структуру ядра 6НВ, типичную для постфузионной конформации белка. Этот каскад стадий рефолдинга, как полагают, связан со слиянием мембран, поскольку полная сборка 6НВ подразумевает, что трансмембранный домен ТМ (встроенный в вирусную оболочку) и пептид слияния (закрепленный в мембране клетки-хозяина) оказываются в непосредственной близости, что, в свою очередь, вызывает искривление мембраны, смешивание внешних липидных монослоев обеих — клеточной и вирусной — мембран и последующее спонтанное их слияние. Важно отметить, что энергия, выделяющаяся при рефолдинге F из метастабильного префузионного состояния в термодинамически высокостабильную постфузионную конформацию, превышает свободную

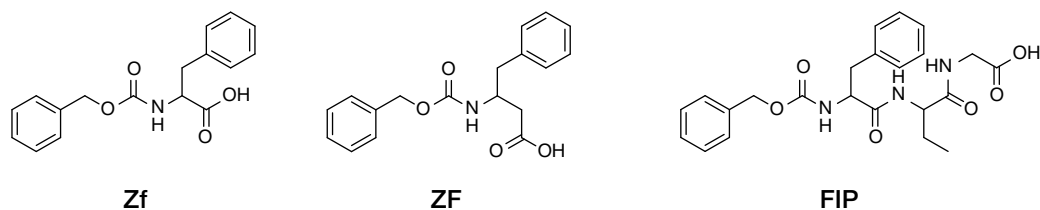


Рис. 2. Соединения ZF и Zf и малый гидрофобный ингибитор пептида слияния (карбобензоксид [Z]-D-Phe-L-Phe-Gly, FIP) — ингибиторы белка слияния F вируса кори

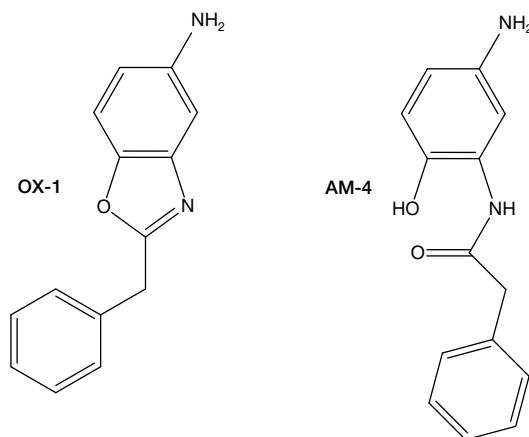


Рис. 3. Соединения OX-1 и AM-4 — ингибиторы белка слияния F вируса кори [26]

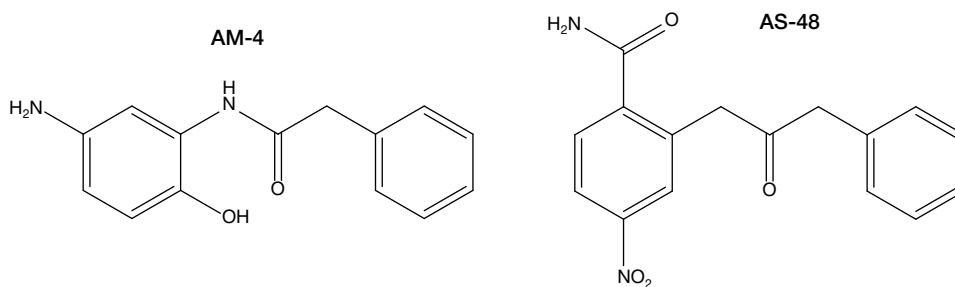


Рис. 4. Структуры AM-4 и AS-48 — оптимизированного ингибитора белка слияния A вируса кори [30]

энергию промежуточной структуры липидного слияния, что и позволяет сформировать пору слияния [24].

Благодаря тому, что процесс слияния мембран является специфическим для вируса и обеспечивается вирусспецифическими белками, не имеющими клеточных аналогов, эти белки в течение долгого времени представляют привлекательную мишень для разработки специфических ингибиторов. Были идентифицированы несколько групп соединений, среди которых были выделены лидеры с высокой противовирусной активностью и благоприятными фармакологическими свойствами.

Так, было показано, что соединения ZF и Zf и схожий с ними по структуре малый гидрофобный ингибитор пептида слияния (карбобензоксид [Z]-D-Phe-L-Phe-Gly, FIP) (рис. 2) блокирует продукцию вируса и образование синцития при инфекции вирусом кори клеток Vero, CV-1 и HeLa [25].

Известно, что FIP блокирует стадию образования поры слияния путем ингибирования смешивания внешних липидных слоев вирусной оболочки и клеточной мембраны, что обусловлено блокировкой перехода между префузионной и постфузионной конформациями белка F. Было показано также, что аминокислотный остаток в положении 94 влияет на фузогенную активность белка F, а также обуславливает устойчивость к FIP [26, 27].

При помощи использования модели, основанной на постфузионной структуре F, была описана включающая этот остаток небольшая консервативная гидрофобная полость, в которую входит область HRC на C-конце F2 [28]. Структура этой полости послужила основой для дальнейшей рациональной идентификации лекарственных средств. Ведущие кандидаты, OX-1 и AM-4 (рис. 3), имели 50% ингибирующие концентрации ( $IC_{50}$ ) 50 мкМ и 260 нМ соответственно против вируса кори штамма Edmonston и специфически ингибировали проникновение вируса и образование синцития [26].

Мутация V94A обусловила устойчивость к OX-1, как было ранее показано и для FIP. Структура AM-4 впоследствии была подвергнута дальнейшей оптимизации, что привело к созданию ведущего препарата первого поколения, AS-48 (рис. 4), с более низкой цитотоксичностью, повышенной стабильностью и мощной ингибирующей активностью против различных изолятов MeV дикого типа.

Таким образом, в 2004–2006 гг. были описаны низкомолекулярные ингибиторы проникновения вируса кори, полученные на основе структурного моделирования белка F [26, 29, 30]. Теоретический механизм действия этих ингибиторов был подробно изучен с использованием лекарственных-устойчивых мутантов [31, 32]. Были также получены FIP-устойчивые мутанты вируса, у которых

в области гептадного повтора (HRB) белка слияния были локализованы десять мутаций (рис. 5). Эти мутации располагались в небольшой области между головкой и ножкой префузионной конформации F [33]. Важно, что мутации устойчивости к FIP также обеспечивали устойчивость вируса кори и к AS-48.

При помощи культивирования в присутствии OX-1 и AM-4 и последующей очистки бляшек были выделены резистентные «ускользающие» мутанты варианты вируса кори [32]. Основными мутациями резистентности оказались аминокислотные замены N462S, N462D, A367T и N462K, локализованные преимущественно в области HRB. Мутации N462S, N462D, N462K и A367T функционируют в области, состоящей из HRB, линкера HRB и глобулярной головки (домена I), которая функционирует как «конформационный переключатель». Изменения в сторону более гидрофильных аминокислотных остатков в этом участке снизили порог активации, что облегчило переход к постфузионному F-тримеру. Было высказано предположение, что AS-48 взаимодействует с промежуточной структурой вдоль конформационного пути слияния и препятствует перестройкам, приближающим HRB к HRA, необходимым для образования постфузионного 6HB. Связывание AS-48 с промежуточным соединением увеличивает энергетический барьер от промежуточного соединения к постфузионной структуре. Мутации ускользания от действия FIP (I452T, L454W, D458G, D458N, D458G/V459A, N462H, N462K, G464E, G464R и I483R) также могут снижать энергию активации слияния. По-видимому, FIP использует механизм действия, аналогичный механизму AS-48 и направленный на ингибирование перестроек белка F, связываясь с ним в префузионной конформации.

Важно, что мутации резистентности часто встречались в регионе HRB, но никогда в регионе HRA. Мутации, связанные с ускользанием от FIP, встречались исключительно в HRB (I452T, L454W, D458G, D458N, D458G/V459A, N462H, N462K, G464E, G464R и I483R) и не появлялись вблизи пептида F (V94M) или богатого цистеином региона (A362T), как наблюдалось с использованием AS-48. Удаление селективного отбора ингибитора позволило FIP-устойчивым вирусам быстро вернуться к исходному фенотипу.

### 3.2.3. Ингибиторы вирусной полимеразы

Как и у других членов семейства парамиксовирусов, проимеразный комплекс вируса кори состоит из трех вирусных белков: нуклеопротеина (N), фосфопротеина (P) и большого белка (L). Ферментативная активность локализована в субъединице L. Комплекс RdRp функционирует как транскриптаза и репликаза для синтеза отрицательно-полярного генома и положительно-полярного антигена. Связывание L с матрицей N-РНК нуклеокапсида происходит посредством взаимодействий L-P и P-N-РНК. Помимо вирусных компонентов, синтезу вирусной РНК способствуют клеточные факторы [34, 35]. После инфицирования клетки вирусный геном служит матрицей для синтеза вирусных мРНК. Для инициации цикла репликации, помимо РНП и белка L, инфекционные вирусные частицы должны содержать белок Р. Переключение активности RdRp с транскрипции на репликацию РНК приводит к синтезу полноразмерных антигенов, которые затем служат матрицами для синтеза генома потомства отрицательной

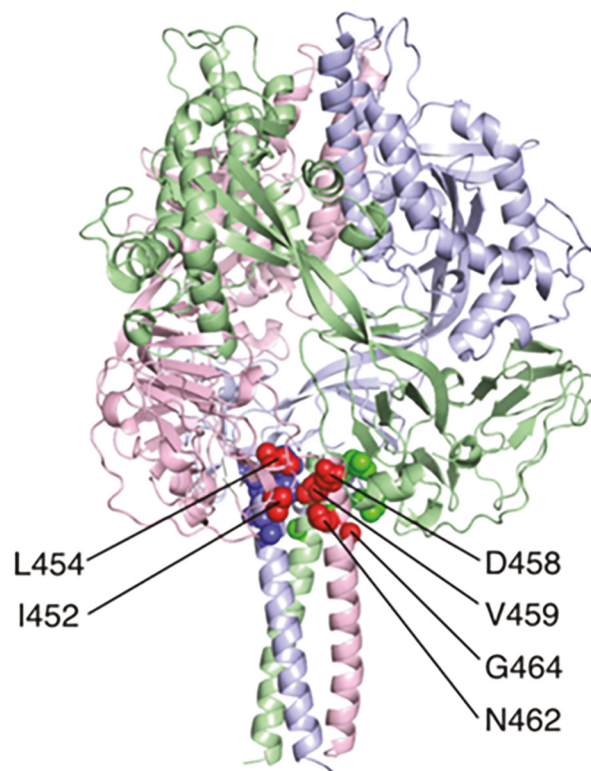


Рис. 5. Локализация мутаций устойчивости к FIP в F-белке вируса кори [33] (2017)

полярности. Учитывая, что в эукариотических клетках нет подобных ферментативных комплексов, обеспечивающих синтез РНК на матрице РНК, полимеразы вируса кори представляется очень привлекательной мишенью для разработки направленных ингибиторов [36].

Действительно, в 2007 г. была разработана клеточная система для масштабного скрининга соединений против вируса кори, и при ее помощи оценена активность химической библиотеки из 34 000 веществ [37]. В результате было идентифицировано 4 соединения-лидера, наиболее активное из которых, 16677 (рис. 6) было нетоксичным при высоких концентрациях и подавляло репродукцию вируса в субмикромольном диапазоне доз ( $IC_{50} = 0,24 \text{ мкМ}$ ), что в итоге дало индекс селективности свыше 2000. Соединение оказалось активным для разных вирусов кори, включая вирусы, резистентные к ранее описанному ингибитору слияния AS-48, что свидетельствует о том, что мишени этих двух соединений разные. Действительно, в отдельной серии экспериментов было показано, что 16677 обратимо связывается с полимеразным комплексом, что позволило рассматривать его как первый в классе ингибитор вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Синтез библиотеки аналогов 16677 путем модификаций пирозолового и пиримидинового колец и анализ зависимости «структура-активность» позволили идентифицировать соединение 15f (рис. 6), имеющее  $IC_{50} = 5 \text{ нМ}$  и индекс селективности 85 000 (10.1021/jm701239a). Дальнейшая оптимизация химической структуры 16677 привела к созданию соединения AS-136A (рис. 6), [36, 38], обладающего более благоприятными фармакологическими характеристиками.

Дальнейшие исследования в этом направлении привели к разработке соединения ERDRP-0519 (рис. 7) [39],

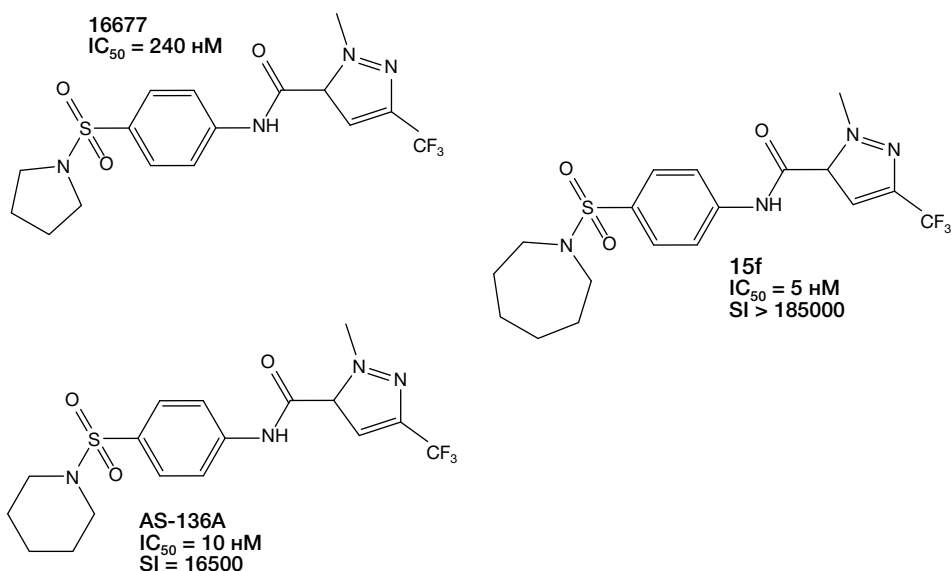


Рис. 6. Аллостерические ингибиторы полимеразы вируса кори

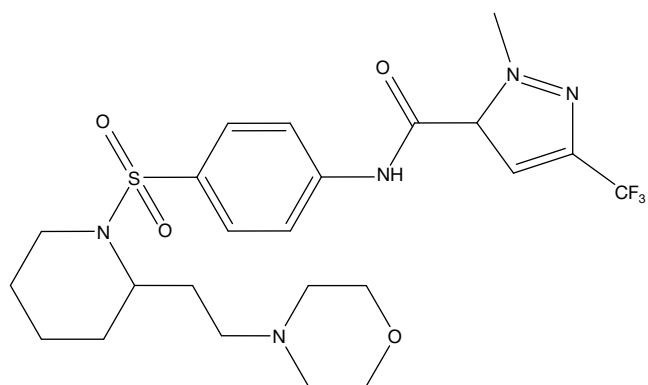


Рис. 7. Структура ERDRP-0519 — ингибитор полимеразы вируса кори, обладающий пан-морбилливирусной активностью [39]

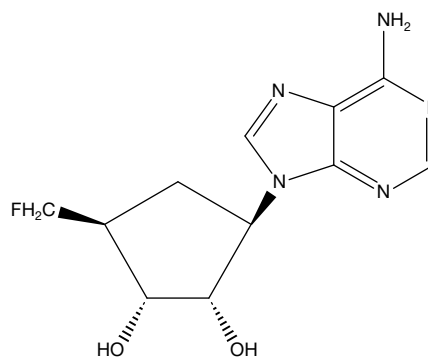


Рис. 8. 5'-F-5'-дезоксистеромицин, ингибитор репродукции вируса кори [46]

активного в отношении морбилливирусов в целом, включая изоляты вируса кори, относящихся к разным генотипам (IC<sub>50</sub> от 0,07 до 0,3 мкМ), а также родственный вирус чумы собак. Это вещество, как и его предшественники 16677, 15f и AS-136A, является аллостерическим ингибитором полимеразной субъединицы L. Оно специфично именно для морбилливирусов и не работает, например, против полимеразы респираторно-синцитиального вируса — представителя того же семейства *Paramyxoviridae*.

Важно, что этот ингибитор был активен при пероральном способе применения. В соответствующих опытах была получена 100% защита при 100% гибели в контроле, а также существенное снижение вирусного титра в крови. Важно также, что устойчивые к этому соединению штаммы были менее патогенны для животных, т.е. резистентность к ингибитору достигалась путем утраты вирулентности вируса.

Уникальность механизма действия ERDRP-0519 заключается в том, что оно блокирует образование всех фосфодиэфирных связей, образующихся как при инициации синтеза РНК на промоторе *de novo*, так и при элонгации РНК, в отличие от всех других известных ингибиторов полимеразы вирусов с негативным геномом. Этот механизм действия ERDRP-0519 обусловлен одновременным взаимодействием с полирибонуклеотидилтрансферазным доменом L-белка и гибкой вставочной петлей, что приводит к блокировке

полимеразы в конформации пре-инициации, которая при этом стерически не может вместить матричную РНК [40].

Немногочисленные сообщения свидетельствуют, что внутривенное или аэрозольное введение рибавирина может принести некоторую пользу при тяжелом течении заболевания [41, 42]. Фавипиравир (6-фторо-3-гидрокси-пиперазин-2-карбоксамид), разработанный против гриппа и с успехом использованный как средство контроля коронавирусной инфекции COVID-19, проявляет активность также и против вируса кори [43]. Благодаря его способности распознаваться полимеразным комплексом и как аденин, и как гуанин, фавипиравир при репликации вирусного генома приводит к летальному мутагенезу.

Другие аналоги нуклеозидов, модифицированные по сахарному остатку или по азотистому основанию, также проявляют высокую активность против вируса кори, задействуя механизмы, связанные с терминацией цепи или летальным мутагенезом при синтезе дочерних цепей РНК, осуществляемом вирусной полимеразой [44, 45]. Сюда же относится, например, производное антибиотика аристеромицина (рис. 8). Будучи нуклеозидным аналогом, оно проявляет специфическую активность против вируса кори и не действует при этом ни на один из многих других вирусов, как родственных (парамиксо-, пикорна- и реовирусы), так и неродственных (герпес- и аденовирусы).

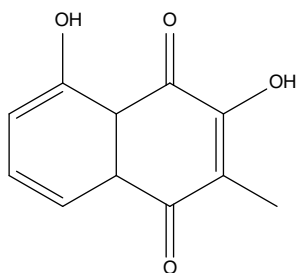


Рис. 9. Растительный метаболит — нафтохинон дросерон, проявляющий активность против вируса кори на ранних стадиях вирусного цикла [47]

### 3.2.4. Ингибиторы с неустановленной мишенью и ингибиторы опосредованного действия

Идентифицированы также соединения, эффективные против вируса кори, мишень которых не установлена достоверно. Так, природный растительный метаболит — нафтохинон дросерон (рис. 9) ингибирует заражение клеток-мишеней вирусом кори на ранней стадии инфекции, когда вирусные частицы инициируют слияние вируса с клеточной мембраной, и вирусный рибонуклеопротеиновый комплекс (РНП) поглощается клеткой [46]. Дросерон, следовательно, может взаимодействовать с вирусными структурами, участвующими в распознавании рецепторов и/или индукции слияния мембран. Конкретная вирусная структура — мишень для дросерона в настоящее время неизвестна.

Существенную ингибирующую активность обнаруживают у тритерпеновых соединений класса брассиностероидов (рис. 10) [48]. Наиболее активное вещество из библиотеки — (22R,23R)-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,22,23-тетрагидрокси- $\beta$ -гомо-7-окса-стигмастан-6-он — имело показатели  $CC_{50}$ =427  $\mu$ M,  $EC_{50}$ =8  $\mu$ M, и  $SI$ =53. Мишень действия соединений этого класса на сегодняшний день не определена.

Из препаратов опосредованного действия следует отметить соединение 09167 (рис. 11) [49], активное против всех миксовирусов: против вирусов гриппа разных подтипов, против вируса кори, против РС-вируса. При этом значения его  $IC_{50}$  лежат в пределах десятков наномолей, а индексы селективности — от 200 до 1500 в зависимости от целевого вируса. Механизм его активности заключается в стимуляции врожденного иммунитета, что проявляется активацией интерферон-стимулированных генов, таких как ISG15, RIG-I и IFIT1, причем происходит это напрямую, минуя собственно индукцию самого интерферона. Таким

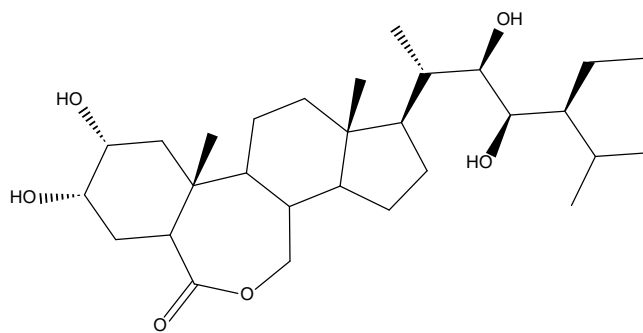


Рис. 10. Соединение класса брассиностероидов, (22R,23R)-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,22,23-тетрагидрокси- $\beta$ -гомо-7-окса-стигмастан-6-он, активное против вируса кори [48]

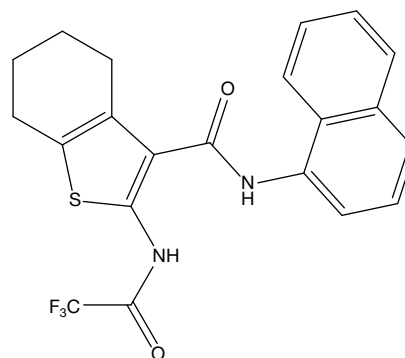


Рис. 11. Соединение 09167 — иммуностимулятор широкого спектра действия, активный против миксовирусов [49]

образом, 09167 представляет собой эффективный ингибитор, активный против широкого спектра миксовирусов.

Клиническую эффективность имеет также применение при кори витамина А. Точный механизм, посредством которого он снижает заболеваемость и смертность от кори, остается неизвестным, но, скорее всего, он связан с благоприятным воздействием на эпителиальные клетки и иммунный ответ хозяина [50].

Таким образом, суммируя всё сказанное, следует отметить, что в практике вакцинопрофилактики кори есть критические точки, снижающие эффективность такого способа контроля этой инфекции. В то же время результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности низкомолекулярных соединений как ингибиторов репродукции вируса кори. Таким образом, рациональная комбинация средств профилактики и терапии кори может значительно повысить эффективность контроля за этим заболеванием.

### Литература

- Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS; Measles Initiative. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet*. 2007 Jan 20; 369(9557): 191–200. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60107-X.
- Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015 May 8; 348(6235): 694–9. DOI: 10.1126/science.aaa3662.
- Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol*. 2009 Feb; 38(1): 192–205. DOI: 10.1093/ije/dyn224.
- Salama P, Assefa F, Talley L, Spiegel P, van Der Veen A, Gotway CA. Malnutrition, measles, mortality, and the humanitarian response during a famine in Ethiopia. *JAMA*. 2001 Aug 1; 286(5): 563–71. DOI: 10.1001/jama.286.5.563.
- Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 14; 2: 16049. DOI: 10.1038/nrdp.2016.49.
- Cox R, Plemper RK. The paramyxovirus polymerase complex as a target for next-generation anti-paramyxovirus therapeutics. *Front Microbiol*. 2015 May 12; 6: 459. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00459.
- Allen IV, McQuaid S, Penalva R, Ludlow M, Duprex WP, Rima BK. Macrophages and Dendritic Cells Are the Predominant Cells

- Infected in Measles in Humans. *mSphere*. 2018 May 9; 3(3): e00570–17. DOI: 10.1128/mSphere.00570-17.
8. Laksono BM, Grosserichter-Wagener C, de Vries RD, Langeveld SAG, Brem MD, van Dongen JJM, Katsikis PD, Koopmans MPG, van Zelm MC, de Swart RL. In Vitro Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naive and Memory B Cells. *J Virol*. 2018 Mar 28; 92(8): e00131–18. DOI: 10.1128/JVI.00131-18.
  9. Griffin DE, Lin WH, Pan CH. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 May; 36(3): 649–62. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x.
  10. Laksono BM, Fortugno P, Nijmeijer BM, de Vries RD, Cordisco S, Kuiken T, Geijtenbeek TBH, Duprex WP, Brancati F, de Swart RL. Measles skin rash: Infection of lymphoid and myeloid cells in the dermis precedes viral dissemination to the epidermis. *PLoS Pathog*. 2020 Oct 8; 16(10): e1008253. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008253.
  11. Devaux P, Hodge G, McChesney MB, Cattaneo R. Attenuation of V- or C-defective measles viruses: infection control by the inflammatory and interferon responses of rhesus monkeys. *J Virol*. 2008 Jun; 82(11): 5359–67. DOI: 10.1128/JVI.00169-08.
  12. Ryon JJ, Moss WJ, Monze M, Griffin DE. Functional and phenotypic changes in circulating lymphocytes from hospitalized zambian children with measles. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Sep; 9(5): 994–1003. DOI: 10.1128/cdli.9.5.994-1003.2002.
  13. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis*. 2004 May 1; 189 Suppl 1: S4–16. DOI: 10.1086/377712.
  14. Thompson KM, Odahowski CL. The Costs and Valuation of Health Impacts of Measles and Rubella Risk Management Policies. *Risk Anal*. 2016 Jul; 36(7): 1357–82. DOI: 10.1111/risa.12459.
  15. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosis Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Nov; 177(9): 1059–1068. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.02.387. Erratum in: *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jun; 178(6): 634. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.04.002.
  16. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021;1:8. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (дата обращения: 12.01.2026)
  17. Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization. 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  18. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021;1:8. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (дата обращения: 12.01.2026)
  19. WHO EpiData. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — March 2022. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/epidata-3-2022> (дата обращения: 12.01.2026) Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  20. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP & Halsey NA in Vaccines: Expert Consult 6th edn (eds Plotkin SA, Orenstein WA & Offit PA) 352–387 (Elsevier Saunders, 2012).
  21. Mawson AR. Pathogenesis of measles and the mechanism of vitamin A treatment. *J Transl Med*. 2025 May 26; 23(1): 587. DOI: 10.1186/s12967-025-06545-9.
  22. Lin LT, Chen TY, Lin SC, Chung CY, Lin TC, Wang GH, Anderson R, Lin CC, Richardson CD. Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry. *BMC Microbiol*. 2013 Aug 7; 13: 187. DOI: 10.1186/1471-2180-13-187.
  23. Fukuhara H, Mwaba MH, Maenaka K. Structural characteristics of measles virus entry. *Curr Opin Virol*. 2020 Apr; 41: 52–58. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.04.002.
  24. Plattet P, Alves L, Herren M, Aguilar HC. Measles Virus Fusion Protein: Structure, Function and Inhibition. *Viruses*. 2016 Apr 21; 8(4): 112. DOI: 10.3390/v8040112.
  25. Richardson CD, Scheid A, Choppin PW. Specific inhibition of paramyxovirus and myxovirus replication by oligopeptides with amino acid sequences similar to those at the N-termini of the F1 or HA2 viral polypeptides. *Virology*. 1980 Aug; 105(1): 205–22. DOI: 10.1016/0042-6822(80)90168-3.
  26. Plemper RK, Erlandson KJ, Lakdawala AS, Sun A, Prussia A, Boonsombat J, Aki-Sener E, Yalcin I, Yildiz I, Temiz-Arpaci O, Tekiner B, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 13; 101(15): 5628–33. DOI: 10.1073/pnas.0308520101.
  27. Plemper RK, Lakdawala AS, Gernert KM, Snyder JP, Compans RW. Structural features of paramyxovirus F protein required for fusion initiation. *Biochemistry*. 2003 Jun 10; 42(22): 6645–55. DOI: 10.1021/bi034385k.
  28. Plemper RK, Compans RW. Mutations in the putative HR-C region of the measles virus F2 glycoprotein modulate syncytium formation. *J Virol*. 2003 Apr; 77(7): 4181–90. DOI: 10.1128/jvi.77.7.4181-4190.2003.
  29. Plemper RK, Doyle J, Sun A, Prussia A, Cheng LT, Rota PA, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. Design of a small-molecule entry inhibitor with activity against primary measles virus strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep; 49(9): 3755–61. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3755-3761.2005.
  30. Sun A, Prussia A, Zhan W, Murray EE, Doyle J, Cheng LT, Yoon JJ, Radchenko EV, Palyulin VA, Compans RW, Liotta DC, Plemper RK, Snyder JP. Nonpeptide inhibitors of measles virus entry. *J Med Chem*. 2006 Aug 24; 49(17): 5080–92. DOI: 10.1021/jm0602559.
  31. Doyle J, Prussia A, White LK, Sun A, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW, Plemper RK. Two domains that control prefusion stability and transport competence of the measles virus fusion protein. *J Virol*. 2006 Feb; 80(3): 1524–36. DOI: 10.1128/JVI.80.3.1524-1536.2006.
  32. Prussia AJ, Plemper RK, Snyder JP. Measles virus entry inhibitors: a structural proposal for mechanism of action and the development of resistance. *Biochemistry*. 2008 Dec 23; 47(51): 13573–83. DOI: 10.1021/bi801513p.
  33. Ha MN, Delpeut S, Noyce RS, Sisson G, Black KM, Lin LT, Bilimoria D, Plemper RK, Privé GG, Richardson CD. Mutations in the Fusion Protein of Measles Virus That Confer Resistance to the Membrane Fusion Inhibitors Carbobenzoxy-d-Phe-l-Phe-Gly and 4-Nitro-2-Phenylacetyl Amino-Benzamide. *J Virol*. 2017 Nov 14; 91(23): e01026–17. DOI: 10.1128/JVI.01026-17.
  34. Moyer SA, Baker SC, Horikami SM. Host cell proteins required for measles virus reproduction. *J Gen Virol*. 1990 Apr; 71 (Pt 4): 775–83. DOI: 10.1099/0022-1317-71-4-775.
  35. Bose S, Banerjee AK. Beta-catenin associates with human parainfluenza virus type 3 ribonucleoprotein complex and activates transcription of viral genome RNA in vitro. *Gene Expr*. 2004; 11(5–6): 241–9. DOI: 10.3727/000000003783992252.
  36. Yoon JJ, Krumm SA, Ndungu JM, Hoffman V, Bankamp B, Rota PA, Sun A, Snyder JP, Plemper RK. Target analysis of the experimental measles therapeutic AS-136A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Sep; 53(9): 3860.
  37. White LK, Yoon JJ, Lee JK, Sun A, Du Y, Fu H, Snyder JP, Plemper RK. Nonnucleoside inhibitor of measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jul; 51(7): 2293–303. DOI: 10.1128/AAC.00289-07.
  38. Sun A, Chandrakumar N, Yoon JJ, Plemper RK, Snyder JP. Non-nucleoside inhibitors of the measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity: Synthesis and in vitro evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Sep 15; 17(18): 5199–203. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.084.
  39. Krumm SA, Yan D, Hovingh ES, Evers TJ, Enkirch T, Reddy GP, Sun A, Saindane MT, Arrendale RF, Painter G, Liotta DC, Natchus MG, von Messling V, Plemper RK. An orally available, small-molecule polymerase inhibitor shows efficacy against a lethal morbillivirus infection in a large animal model. *Sci Transl Med*. 2014 Apr 16; 6(232): 232–52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008517.
  40. Cox RM, Sourimant J, Govindarajan M, Natchus MG, Plemper RK. Therapeutic targeting of measles virus polymerase with

- ERDRP-0519 suppresses all RNA synthesis activity. *PLoS Pathog.* 2021 Feb 23; 17(2): e1009371. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009371.
41. Forni AL, Schluger NW, Roberts RB. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis.* 1994 Sep; 19(3): 454–62. DOI: 10.1093/clinids/19.3.454.
  42. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1989 May 5; 261(17): 2512–6.
  43. Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M, Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Mar 24; 74(2): 154–156. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.481.
  44. Chen Q, Liu C, Komazin G, Bowlin TL, Schneller SW. Synthesis and antiviral activities of 3-deaza-3-fluoroaristeromycin and its 5' analogues. *Bioorg Med Chem.* 2014 Dec 15; 22(24): 6961–4. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.10.014.
  45. Barnard DL, Stowell VD, Seley KL, Hegde VR, Das SR, Rajappan VP, Schneller SW, Smee DF, Sidwell RW. Inhibition of measles virus replication by 5'-nor carbocyclic adenosine analogues. *Antivir Chem Chemother.* 2001 Jul; 12(4): 241–50. DOI: 10.1177/095632020101200405.
  46. Li W, Yin X, Schneller SW. 5'-Fluoro-5'-deoxyaristeromycin. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008 Jan 1; 18(1): 220–2. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.10.095.
  47. Lieberherr C, Zhang G, Grafen A, Singethan K, Kendl S, Vogt V, Maier J, Bringmann G, Schneider-Schaulies J. The Plant-Derived Naphthoquinone Droserone Inhibits In Vitro Measles Virus Infection. *Planta Med.* 2017 Feb; 83(3–04): 232–238. DOI: 10.1055/s-0042-111825.
  48. Wachsmann MB, Ramirez JA, Galagovsky LR, Coto CE. Antiviral activity of brassinosteroids derivatives against measles virus in cell cultures. *Antivir Chem Chemother.* 2002 Jan; 13(1): 61–6. DOI: 10.1177/095632020201300105.
  49. Yan D, Krumm SA, Sun A, Steinhauer DA, Luo M, Moore ML, Plemper RK. Dual myxovirus screen identifies a small-molecule agonist of the host antiviral response. *J Virol.* 2013 Oct; 87(20): 11076–87. DOI: 10.1128/JVI.01425-13.
  50. Sinopoli A, Caminada S, Isonne C, Santoro MM, Baccolini V. What Are the Effects of Vitamin A Oral Supplementation in the Prevention and Management of Viral Infections? A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2022 Oct 1; 14(19): 4081. DOI: 10.3390/nu14194081.

## References

1. Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS; Measles Initiative. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet.* 2007 Jan 20; 369(9557): 191–200. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60107-X.
2. Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science.* 2015 May 8; 348(6235): 694–9. DOI: 10.1126/science.aaa3662.
3. Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol.* 2009 Feb; 38(1): 192–205. DOI: 10.1093/ije/dyn224.
4. Salama P, Assefa F, Talley L, Spiegel P, van Der Veen A, Gotway CA. Malnutrition, measles, mortality, and the humanitarian response during a famine in Ethiopia. *JAMA.* 2001 Aug 1; 286(5): 563–71. DOI: 10.1001/jama.286.5.563.
5. Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jul 14; 2: 16049. DOI: 10.1038/nrdp.2016.49.
6. Cox R, Plemper RK. The paramyxovirus polymerase complex as a target for next-generation anti-paramyxovirus therapeutics. *Front Microbiol.* 2015 May 12; 6: 459. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00459.
7. Allen IV, McQuaid S, Penava R, Ludlow M, Duprex WP, Rima BK. Macrophages and Dendritic Cells Are the Predominant Cells Infected in Measles in Humans. *mSphere.* 2018 May 9; 3(3): e00570–17. DOI: 10.1128/mSphere.00570-17.
8. Laksono BM, Grosserichter-Wagener C, de Vries RD, Langeveld SAG, Brem MD, van Dongen JJM, Katsikis PD, Koopmans MPG, van Zelm MC, de Swart RL. In Vitro Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naive and Memory B Cells. *J Virol.* 2018 Mar 28; 92(8): e00131–18. DOI: 10.1128/JVI.00131-18.
9. Griffin DE, Lin WH, Pan CH. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 May; 36(3): 649–62. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x.
10. Laksono BM, Fortugno P, Nijmeijer BM, de Vries RD, Cordisco S, Kuiken T, Geijtenbeek TBH, Duprex WP, Brancati F, de Swart RL. Measles skin rash: Infection of lymphoid and myeloid cells in the dermis precedes viral dissemination to the epidermis. *PLoS Pathog.* 2020 Oct 8; 16(10): e1008253. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008253.
11. Devaux P, Hodge G, McChesney MB, Cattaneo R. Attenuation of V- or C-defective measles viruses: infection control by the inflammatory and interferon responses of rhesus monkeys. *J Virol.* 2008 Jun; 82(11): 5359–67. DOI: 10.1128/JVI.00169-08.
12. Ryan JJ, Moss WJ, Monze M, Griffin DE. Functional and phenotypic changes in circulating lymphocytes from hospitalized zambian children with measles. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Sep; 9(5): 994–1003. DOI: 10.1128/cdli.9.5.994-1003.2002.
13. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis.* 2004 May 1; 189 Suppl 1: S4–16. DOI: 10.1086/377712.
14. Thompson KM, Odahowski CL. The Costs and Valuation of Health Impacts of Measles and Rubella Risk Management Policies. *Risk Anal.* 2016 Jul; 36(7): 1357–82. DOI: 10.1111/risa.12459.
15. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris).* 2021 Nov; 177(9): 1059–1068. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.02.387. Erratum in: *Rev Neurol (Paris).* 2022 Jun; 178(6): 634. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.04.002.
16. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021; 1:8. Available from URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (accessed: 12.01.2026).
17. Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021;1:8. Available from URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (accessed: 12.01.2026).
19. WHO EpiData. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — March 2022. Available from URL: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/epidata-3-2022>(accessed: 12.01.2026). Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP & Halsey NA in *Vaccines: Expert Consult 6th edn* (eds Plotkin SA, Orenstein WA & Offit PA) 352–387 (Elsevier Saunders, 2012).
21. Mawson AR. Pathogenesis of measles and the mechanism of vitamin A treatment. *J Transl Med.* 2025 May 26; 23(1): 587. DOI: 10.1186/s12967-025-06545-9.
22. Lin LT, Chen TY, Lin SC, Chung CY, Lin TC, Wang GH, Anderson R, Lin CC, Richardson CD. Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry. *BMC Microbiol.* 2013 Aug 7; 13: 187. DOI: 10.1186/1471-2180-13-187.

23. Fukuhara H, Mwaba MH, Maenaka K. Structural characteristics of measles virus entry. *Curr Opin Virol.* 2020 Apr; 41: 52–58. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.04.002.
24. Plattet P, Alves L, Herren M, Aguilar HC. Measles Virus Fusion Protein: Structure, Function and Inhibition. *Viruses.* 2016 Apr 21; 8(4): 112. DOI: 10.3390/v8040112.
25. Richardson CD, Scheid A, Choppin PW. Specific inhibition of paramyxovirus and myxovirus replication by oligopeptides with amino acid sequences similar to those at the N-termini of the F1 or HA2 viral polypeptides. *Virology.* 1980 Aug; 105(1): 205–22. DOI: 10.1016/0042-6822(80)90168-3.
26. Plemper RK, Erlandson KJ, Lakdawala AS, Sun A, Prussia A, Boonsombat J, Aki-Sener E, Yalcin I, Yildiz I, Temiz-Arpaci O, Tekiner B, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Apr 13; 101(15): 5628–33. DOI: 10.1073/pnas.0308520101.
27. Plemper RK, Lakdawala AS, Gernert KM, Snyder JP, Compans RW. Structural features of paramyxovirus F protein required for fusion initiation. *Biochemistry.* 2003 Jun 10; 42(22): 6645–55. DOI: 10.1021/bi034385k.
28. Plemper RK, Compans RW. Mutations in the putative HR-C region of the measles virus F2 glycoprotein modulate syncytium formation. *J Virol.* 2003 Apr; 77(7): 4181–90. DOI: 10.1128/jvi.77.7.4181-4190.2003.
29. Plemper RK, Doyle J, Sun A, Prussia A, Cheng LT, Rota PA, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. Design of a small-molecule entry inhibitor with activity against primary measles virus strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep; 49(9): 3755–61. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3755-3761.2005.
30. Sun A, Prussia A, Zhan W, Murray EE, Doyle J, Cheng LT, Yoon JJ, Radchenko EV, Palyulin VA, Compans RW, Liotta DC, Plemper RK, Snyder JP. Nonpeptide inhibitors of measles virus entry. *J Med Chem.* 2006 Aug 24; 49(17): 5080–92. DOI: 10.1021/jm0602559.
31. Doyle J, Prussia A, White LK, Sun A, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW, Plemper RK. Two domains that control prefusion stability and transport competence of the measles virus fusion protein. *J Virol.* 2006 Feb; 80(3): 1524–36. DOI: 10.1128/JVI.80.3.1524-1536.2006.
32. Prussia AJ, Plemper RK, Snyder JP. Measles virus entry inhibitors: a structural proposal for mechanism of action and the development of resistance. *Biochemistry.* 2008 Dec 23; 47(51): 13573–83. DOI: 10.1021/bi801513p.
33. Ha MN, Delpeut S, Noyce RS, Sisson G, Black KM, Lin LT, Bilimoria D, Plemper RK, Privé GG, Richardson CD. Mutations in the Fusion Protein of Measles Virus That Confer Resistance to the Membrane Fusion Inhibitors Carbobenzoxy-d-Phe-l-Phe-Gly and 4-Nitro-2-Phenylacetyl Amino-Benzamide. *J Virol.* 2017 Nov 14; 91(23): e01026–17. DOI: 10.1128/JVI.01026-17.
34. Moyer SA, Baker SC, Horikami SM. Host cell proteins required for measles virus reproduction. *J Gen Virol.* 1990 Apr; 71 (Pt 4): 775–83. DOI: 10.1099/0022-1317-71-4-775.
35. Bose S, Banerjee AK. Beta-catenin associates with human parainfluenza virus type 3 ribonucleoprotein complex and activates transcription of viral genome RNA in vitro. *Gene Expr.* 2004; 11(5–6): 241–9. DOI: 10.3727/000000003783992252.
36. Yoon JJ, Krumm SA, Ndungu JM, Hoffman V, Bankamp B, Rota PA, Sun A, Snyder JP, Plemper RK. Target analysis of the experimental measles therapeutic AS-136A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Sep; 53(9): 3860.
37. White LK, Yoon JJ, Lee JK, Sun A, Du Y, Fu H, Snyder JP, Plemper RK. Nonnucleoside inhibitor of measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jul; 51(7): 2293–303. DOI: 10.1128/AAC.00289-07.
38. Sun A, Chandrakumar N, Yoon JJ, Plemper RK, Snyder JP. Non-nucleoside inhibitors of the measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity: Synthesis and in vitro evaluation. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 Sep 15; 17(18): 5199–203. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.084.
39. Krumm SA, Yan D, Hovingh ES, Evers TJ, Enkirch T, Reddy GP, Sun A, Saindane MT, Arrendale RF, Painter G, Liotta DC, Natchus MG, von Messling V, Plemper RK. An orally available, small-molecule polymerase inhibitor shows efficacy against a lethal morbillivirus infection in a large animal model. *Sci Transl Med.* 2014 Apr 16; 6(232): 232ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008517.
40. Cox RM, Sourimant J, Govindarajan M, Natchus MG, Plemper RK. Therapeutic targeting of measles virus polymerase with ERDRP-0519 suppresses all RNA synthesis activity. *PLoS Pathog.* 2021 Feb 23; 17(2): e1009371. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009371.
41. Forni AL, Schluger NW, Roberts RB. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis.* 1994 Sep; 19(3): 454–62. DOI: 10.1093/clinids/19.3.454.
42. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1989 May 5; 261(17): 2512–6.
43. Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M, Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Mar 24; 74(2): 154–156. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.481.
44. Chen Q, Liu C, Komazin G, Bowlin TL, Schneller SW. Synthesis and antiviral activities of 3-deaza-3-fluoroaristeromycin and its 5' analogues. *Bioorg Med Chem.* 2014 Dec 15; 22(24): 6961–4. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.10.014.
45. Barnard DL, Stowell VD, Seley KL, Hegde VR, Das SR, Rajappan VP, Schneller SW, Smee DF, Sidwell RW. Inhibition of measles virus replication by 5'-nor carbocyclic adenosine analogues. *Antivir Chem Chemother.* 2001 Jul; 12(4): 241–50. DOI: 10.1177/095632020101200405.
46. Li W, Yin X, Schneller SW. 5'-Fluoro-5'-deoxyaristeromycin. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008 Jan 1; 18(1): 220–2. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.10.095.
47. Lieberherr C, Zhang G, Grafen A, Singethan K, Kendl S, Vogt V, Maier J, Bringmann G, Schneider-Schaulies J. The Plant-Derived Naphthoquinone Droserone Inhibits In Vitro Measles Virus Infection. *Planta Med.* 2017 Feb; 83(3–04): 232–238. DOI: 10.1055/s-0042-111825.
48. Wachsmann MB, Ramirez JA, Galagovsky LR, Coto CE. Antiviral activity of brassinosteroids derivatives against measles virus in cell cultures. *Antivir Chem Chemother.* 2002 Jan; 13(1): 61–6. DOI: 10.1177/095632020201300105.
49. Yan D, Krumm SA, Sun A, Steinhauer DA, Luo M, Moore ML, Plemper RK. Dual myxovirus screen identifies a small-molecule agonist of the host antiviral response. *J Virol.* 2013 Oct; 87(20): 11076–87. DOI: 10.1128/JVI.01425-13.
50. Sinopoli A, Caminada S, Isonne C, Santoro MM, Baccolini V. What Are the Effects of Vitamin A Oral Supplementation in the Prevention and Management of Viral Infections? A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2022 Oct 1; 14(19): 4081. DOI: 10.3390/nu14194081.