А К Т

испытаний противовирусной активности Триазавиринна
в отношении вируса «свиного» гриппа

В настоящее время международно признанными противогриппозными препаратами являются химические соединения двух групп – производные адамантина (амантадин и его аналог в России – ремантадин) и ингибиторы вирусной нейриминидазы – озелтамицин (Тамифлю) и занамивир (Реленца). К недостаткам лекарств первой группы относится узкий спектр действия, поскольку они активны против вирусов гриппа А, но не гриппа В. Нейриминидазные ингибиторы приводят к многочисленным побочным эффектам, к тому же они имеют высокую стоимость, что ограничивает их применение в большинстве стран мира. Учитывая, к тому же, высокую скорость появления и распространения устойчивых штаммов, актуальной задачей является разработка новых противогриппозных препаратов иного механизма и широкого спектра действия.

Целью исследования, проведенного в НИИ гриппа, явилось исследование протективной активности препарата Триазавирин в отношении родоначальника нынешней пандемии – вируса «свиного» гриппа. В задачи работы входило воспроизведение инфекционного процесса, вызванного этим
вирусом, у белых мышей, и тестирование противовирусной активности Триазавиринна в сравнении с противовирусным препаратом Ремантадин.

В работе использовали препарат Триазавирин в виде желтого кристаллического порошка. Аликвоты препарата разводили в среде для клеточных культур Игла МЕМ (BiolooT, Санкт-Петербург, кат. # 1.3.3). Из полученного раствора были приготовлены необходимые разведения на среде МЕМ для экспериментов на животных. В качестве референс- препарата использовали Ремантадин (1-(1-адамантин)- аммиоэтил гидрохлорид, Aldrich Chem. Co., Milw., WI, cat. #39.059-3). В качестве модельного вириуса использовали вирус гриппа A/California/07/09 (H1N1) из коллекции вирусных штаммов НИИ гриппа СЗ РАМН. Вирус пассировали в аллантоинной полости 10-12 дневных куриных эмбрионов в течение 48 часов при 36°C.

Исследуемые препараты вводили животным внутрибрюшинно в объеме 0,2 мл в следующих дозах: Триазавирин 200 и 70 мг/кг, Ремантадин – 50 мг/кг. Препараты вводили по лечебно-профилактической схеме: за 24 часа и 1 час до заражения и через 24, 48 и 72 часа после заражения. 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. Вирусы вводили животным интраназально под легким эфирным наркозом в дозе 1 LD₅₀. В каждую группу наблюдения брали по 15 мышей. На 3 день после заражения 5 животных из каждой группы умерщвляли, вскрывали и изолировали легкие. Легкие замораживали и хранили при -20°C до постановки соответствующих экспериментов (см. ниже).

Наблюдение за оставшимися животными осуществляли в течение 14 дней, т.e. 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 (M, отношение числа павших за 14 дней животных к общему числу зараженных животных в группе), индекс защиты (IP, отношение разницы процентов смертности в контрольной и опытной группах к проценту смертности в контрольной группе) и
Таблица 1. Показатели патологического процесса при гриппозной пневмонии белых мышей, вызванной вирусом гриппа A/California/7/09 (H1N1), в условиях применения триазавирин.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Средняя продолжительность жизни</th>
<th>Смертность, %</th>
<th>Индекс защиты, %</th>
<th>Увеличение средней продолжительности жизни</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Триазавирин 200</td>
<td>13,7</td>
<td>20</td>
<td>80</td>
<td>3,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Триазавирин 70</td>
<td>12,8</td>
<td>30</td>
<td>40</td>
<td>2,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Ремантадин</td>
<td>11,5</td>
<td>40</td>
<td>20</td>
<td>0,9</td>
</tr>
<tr>
<td>Контроль вируса</td>
<td>10,6</td>
<td>50</td>
<td>---</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Рис.1. Динамика смертности животных при заражении вирусом гриппа A/California/7\09 (H1N1) в условиях применения химиконцентратов.
Рис.2. Противовирусная активность Триазавирина при гриппозной пневмонии белых мышей, вызванной вирусом гриппа A/California/7/09 (H1N1).

Ответственный исполнитель
Заведующий лабораторией
мOLEкулярных основ
химиотерапии вирусных инфекций
канд. биол. наук

[Signature] В.В. Зарубаев