

Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1)

С. Я. ЛОГИНОВА, С. В. БОРИСЕВИЧ, В. А. МАКСИМОВ, В. П. БОНДАРЕВ,
С. К. КОТОВСКАЯ¹, В. Л. РУСИНОВ¹, В. Н. ЧАРУШИН¹, О. Н. ЧУПАХИН¹

Филиал Федерального государственного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации» – «Вирусологический центр», *Сергиев Посад*

¹ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Уральский государственный технический университет – УПИ» имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, *Екатеринбург*

Therapeutic Efficacy of Triazavirin, a Novel Russian Chemotherapeutic, Against Influenza Virus A (H5N1)

S. A. LOGINOVA, S. V. BORISEVICH, V. A. MAKSIMOV, V. P. BONDAREV,
S. K. KOTOVSKAYA, V. L. RUSINOV, V. N. CHARUSHKIN, O. N. CHUPAKHIN

Virusological Centre, Branch of Central Research Institute No. 48
of the Ministry of Defense of the Russian Federation, *Sergiev Posad*
B. N. Yeltsin Urals State Technical University, *Ekaterinburg*

Экспериментальное изучение терапевтической эффективности Триазавирин в отношении экспериментальной формы гриппа А у белых мышей, интраназально инфицированных вирусом гриппа, штамм А/курица/Курган/Россия/02/05(H5N1), в сравнении с препаратами сравнения (Осельтамивир, Ремантадин и Арбидол®) выявило, что исследуемый препарат в терапевтической дозе 1 мг/кг эффективно защищает животных от гибели. Протективная лечебная эффективность Триазавирин (36,7±1,7%) приближается по лечебной эффективности к Осельтамивиру — (50,0±0,0%), сопоставима с Ремантадином (38,3±1,7%) и превосходит Арбидол® (11,7±1,7%). На протяжении всего срока наблюдения (вплоть до терминальной фазы) этот препарат подавляет уровень накопления вируса гриппа А в лёгких инфицированных белых мышей более чем на 3 lg.

Ключевые слова: *грипп А (H5N1), Триазавирин, противовирусная эффективность, лечение.*

Therapeutic activity of Triazavirin against experimental influenza A was studied on albino mice intranasally infected with influenza virus A/Chicken/Kurgan/Russia/02/05 (H5N1) vs. reference drugs (Oseltamivir, Remantadin and Arbidol®). The study showed that in a therapeutic dose of 1 mg/kg Triazavirin was efficient in protection of the animals from death. Its protective therapeutic efficacy (36.7±1.7%) was close to that of Oseltamivir (50.0±0.0%), comparable with that of Remantadin (38.3±1.7%) and higher than that of Arbidol® (11.7±1.7%). During the whole observation period (up to the terminal phase) Triazavirin inhibited the influenza virus A accumulation in the lungs of the infected albino mice by more than 3 lg.

Key words: *influenza virus A (H5N1), Triazavirin, antiviral efficacy, therapy.*

В настоящее время в мире периодически регистрируются эпизоотии гриппа А, подтип H5N1, в странах Юго-Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока, Европы и Африки. Вирус преодолел межвидовой барьер и вызывает тяжёлые заболевания людей (505 человек с летальностью около 59,4% (по состоянию на 31 августа 2010 г.) [1]. Интенсивная циркуляция вируса гриппа А (H5N1) среди диких и домашних птиц в 63 странах мира обосновывает актуальность поиска новых эффективных не-

специфических защитных препаратов в отношении гриппа А (H5N1).

Ранее в ходе экспериментальных исследований была установлена высокая противовирусная активность Триазавирин в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа А (H5N1) [2]. Это явилось основанием для оценки защитной эффективности этого препарата на лабораторных животных.

Целью настоящей работы явилось доклиническое изучение лечебной эффективности препарата Триазавирин, относящегося к группе соединений триазоло-as-триазинов, в отношении вируса гриппа А (H5N1).

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 141306 Московская обл., Сергиев Посад-6.

Изучение лечебной эффективности триазавирина в отношении экспериментальной формы гриппа у белых мышей, интраназально инфицированных вирусом гриппа А (H5N1)

Препарат	Схема введения препарата	Доза препарата, мг/кг	Частота гибели животных	Защитная эффективность от гибели, %, $X \pm \sigma_x$	Увеличение средней продолжительности жизни, Δ , сутки, $X \pm \sigma_x$
Триазабирин	+24 ч,+48 ч,+72 ч, +96 ч,+120 ч,+144 ч	100	37/60	38,3±1,7	2,4±0,0
		50	42/60	30,0±0,0	2,2±0,1
		10	39/60	35,0±0,0	2,8±0,1
		1	40/60	36,7±1,7	2,8±0,1
Арбидол®	То же	135	53/60	11,7±1,7	0,5±0,1
Тамифлю®	—//—	25	30/60	50,0±0,0	3,5±0,1
Ремантадин	—//—	30	37/60	38,3±1,7	3,8±0,2
Контроль дозы	—	—	60/60	—	—
Контроль стада	—	—	0/60	—	—

Материал и методы

Вирус. Использовали вирус гриппа, штамм А/кураца/Курган/Россия/2/05 (H5N1), выделенный в октябре 2005 года специалистами филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России — ВЦ» из биопроб павших кур Утятской птицефабрики Курганской области. Штамм был охарактеризован с помощью биологических [3] и молекулярно-биологических методов исследования [4] и депонирован в Специализированную коллекцию Филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России — ВЦ».

Исследуемые препараты. Препарат Триазабирин синтезирован специалистами ИОС Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия.

В качестве контроля использовали:

— Арбидол® — производства ЗАО «Мастерлек», Россия, серия 770905.

— Ремантадин — производства ООО «РОЗФАРМ», Россия, серия 1209.

— Осельтамивир (Тамифлю®) — производства фирмы Хоффманн — Ля Рош Лтд., Швейцария, серия В 1154.

Лабораторные животные. Для моделирования экспериментальной формы гриппа А использовали белых мышей массой 10—12 г, полученных из вивария филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России — ВЦ».

Наблюдение за инфицированными животными проводили в течение 14 суток. Титрование возбудителя гриппа А проводили на 10-суточных РКЭ.

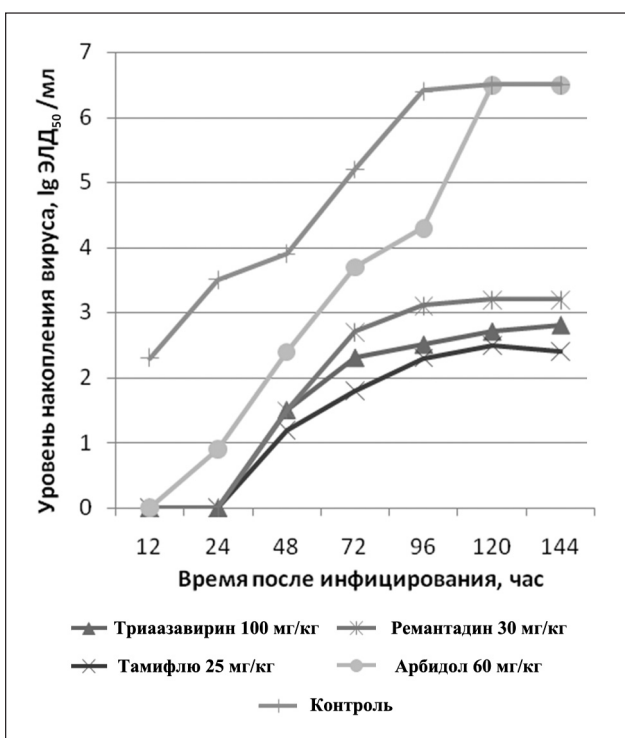
Оценка противовирусной эффективности используемых лекарственных препаратов осуществлена в соответствии с требованиями [5]. Основными критериями оценки эффективности *in vivo* являлись:

- показатели защиты лабораторных животных от гибели;
- среднее время жизни животных в группе;
- снижение уровня накопления вируса в лёгких (Δ , lg).

Результаты и обсуждение

Оценку терапевтической эффективности Триазавирина в отношении вируса гриппа, штамм А/кураца/Курган/2/05 (H5N1) проводили *in vivo* на белых мышках массой 10—12 г инфицированных интраназально в дозе 10—15 ЛД₅₀. В качестве инфицирующего препарата использовали аллантаоисную жидкость инфицированных РКЭ с биологической активностью 5,5 lg ЦПД₅₀/мл, 8,3lg ЭЛД₅₀/мл, 6,3 lg ЛД₅₀МИЦ /мл.

Препараты вводили белым мышам перорально через 24 часа после заражения животных и далее в течение пяти дней.



Влияние лечебного применения препаратов на репродукцию вируса гриппа в лёгких белых мышей.

При применении Триазавирина в качестве лечебного средства в дозе 1 мг/кг массы животного защитная эффективность составила в среднем 36,7%; в дозе 10 мг/кг — 35,0%, 50 мг/кг — 30,0%; и 100 мг/кг — 38,3% (таблица). В группе животных, которые принимали Триазабирин, значительно увеличивался показатель СВЖ на 2,8; 2,8; 2,2 и 2,4 суток соответственно.

Таким образом, по лечебной схеме Триазабирин выявил свою эффективность при применении в диапазоне доз от 1 до 100 мг/кг массы животного.

При применении Осельтамивира в дозе 25 мг/кг защитная эффективность составила в среднем 50%. При этом наблюдали удлинение среднего времени

жизни на 3,5 суток. Ремантадин в дозе 30 мг/кг выявил высокую лечебную эффективность. Защита от гибели инфицированных животных составила в среднем 38,3%, увеличение среднего времени жизни — 3,8 суток. Терапевтическая эффективность Арбидола составила 11,7%.

Триазавирин, Ремантадин и Осельтамивир в первые сутки после инфицирования полностью подавляют размножение вируса гриппа А (рисунок).

Далее на протяжении длительного срока наблюдения (вплоть до терминальной фазы) Триазавирин, Ремантадин и Осельтамивир подавляют уровень накопления вируса гриппа А в лёгких инфицированных белых мышей более чем на 3 lg. Арбидол эффективно подавляет размножение вируса гриппа в органе-мишени в первые сутки после инфицирования, однако,

начиная с 3-х суток эффективность ингибирования значительно снижается и к 5—6 суткам — практически отсутствует.

Следовательно, новый химиопрепарат Триазавирин в соответствии с требованиями (терапевтическая защитная эффективность препаратов должна составлять не ниже 30% [3]) обладает терапевтической эффективностью в отношении вируса гриппа А (H5N1). Его протективная эффективность при применении по лечебной схеме приближается к эффективности Осельтамивира, сопоставима с Ремантадином и превосходит Арбидол®.

По результатам доклинических исследований предложено на этапе клинических испытаний использовать лечебную дозу Триазавирина 1 мг/кг в отношении гриппа А (H5N1) (равноэквивалентная доза для человека составляет 6 мг).

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_08_31/en/index.html.
2. *Логина С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др.* Изучение противовирусной активности Триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток. *Антибиотики и химиотерапия* 2007; 52: 11—12: 18—20.
3. *Сыромятникова С. И., Борисевич С. В., Хамитова М. Ф. и др.* Обоснование выбора штамма гриппа А, подтип H5N1, предназначенного для оценки защитной эффективности существующих и вновь разрабатываемых в Российской Федерации лекарственных средств и медицинских иммунобиологических препаратов: Труды
- второго съезда военных врачей медико-профилактического профиля «Современные проблемы военной профилактической медицины, пути их решения и перспективы развития», 15—17 ноября 2006г., г. Санкт-Петербург. *Вест Росс Военно-мед акад* 2006; 1: 15: Приложение: 184—185.
4. *Мельников Д. Г., Меркулова О. В., Маношкин А. В. и др.* Лабораторная диагностика гриппа А (H5N1) во время эпизоотий 2005—2007 гг. на территории Российской Федерации: Мат докл международной научно-практической конференции «Проблемы совершенствования межгосударственного взаимодействия в подготовке к пандемии гриппа», 9—10 октября 2008 г., Новосибирск. Новосибирск, 2008; 34—35.
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* М.: 2005.