

Смирнов В.С., Цикаришвили Г.В., Степанов А.В.

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИТОВИРА-3 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

ЗАО МБНПК «Цитомед», НИИЦ (МБЗ) ФГУ «ГосНИИИ ВМ Минобороны России», г. Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Цель: исследование противовирусных свойств комбинированного препарата Цитовир-3 на модели экспериментального гриппа.

**Материалы и методы:** Исследования проводили на модели экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа H3N2 у мышей. Цитовир-3 вводили перорально по различным схемам до и после заражения вирулентной культурой вируса.

**Результаты:** Показано, что цитовир-3 обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа и может применяться как средство экстренной профилактики, так и лечения.

**Ключевые слова:** экспериментальная гриппозная инфекция, цитовир-3, профилактика и терапия.

Несмотря на значительный прогресс в разработке путей и методов профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), проблема еще далека от своего разрешения. Основными причинами такого положения можно считать высокую изменчивость антигенного состава вируса гриппа, а также значительное количество возбудителей ОРВИ, существенно осложняющее не только создание эффективных вакцин, но и специфических противовирусных препаратов. По существу, в настоящее время имеется лишь несколько эффективных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, к числу которых можно отнести производные адамантана и ингибиторы нейраминидазы [1]. Однако, эти препараты эффективны только в отношении вирусов гриппа типа А, в меньшей степени – вируса гриппа типа В и совсем не действуют на остальные вирусы группы ОРВИ.

Другим подходом к решению проблемы профилактики и лечения ОРВИ является использование агонистов рецепторов врожденного иммунитета, способных активировать механизмы противовирусной защиты [2]. К числу таких агонистов относятся производные бензимидазолов [3] и, в частности, бензил-бензимидазольные соединения одним из которых является 2-бензил-бензимидазола гидрохлорид, известный под международным непатентованным названием «Бендазол». Еще в 1968 г. Л.Я. Эбертом и соавторами [4] было показано, что применение бендазола в период эпидемической вспышки гриппа достоверно снижает уровень заболеваемости и количество послеоперационных осложнений. Дальнейшие исследования показали, что эффективность лечебно-профилактического действия препарата может быть существенно увеличена, когда его применяют в сочетании с глутамил-триптофаном (вероятный агонист глутаматного метаболитного рецептора III типа) и аскорбиновой кислотой (субстратом терминального этапа митохондриального дыхательного цикла). Результатом исследований противовирусной активности указанных агонистов стало создание комплексного противовирусного препарата Цитовир-3, в основе которого лежит активация клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета [5, 6].

**Целью настоящей работы** было исследование эффективности субстанции, используемой для приготовления препарата Цитовир-3 для детей в сиропе.

**Материалы и методы.**

Субстанция для приготовления препарата Цитовир-3 для детей в сиропе, включающая в себя составные компоненты в следующем долевом соотношении (по массе): глутамил-триптофан – 1 часть, бендазол 40 частей, кислота аскорбиновая 100 частей.

Вирус: вирус гриппа А штамм Виктория/72 (H3N2) с гематоглинирующей активностью 1:1280, титр ЭИД<sub>50</sub> – 1 × 10<sup>8</sup>.

Экспериментальные животные: исследование выполнено на белых беспородных мышках, полученных из питомника «Рапполово» РАМН. Всего было использовано 485 мышеч-самцов массой 18 – 20 г. В период эксперимента животных содержали на стандартном кормовом рационе без ограничения потребления воды.

**Методы исследования.**

Эффективность Цитовира-3 оценивали *in vivo* по сопоставлению показателей выживаемости животных по средней гармонической

продолжительности жизни в опытной и контрольной группах. Цитовир-3 вводили однократно перорально и изотоническом растворе хлорида натрия в объеме 0,2 мл. Заражение животных проводили интраназально в объеме 0,1 мл вирусосодержащей суспензии в заражающей дозе 3-4 ЛД<sub>50</sub>.

Статистическую обработку результатов проводили с применением стандартных методов вариационной статистики. Порог достоверности результатов был принят равным 95%.

**Результаты.**

В первой серии опытов Цитовир-3 вводили в дозе 16,0 мг/кг за 48 и 24 час до заражения. В этом случае выживаемость животных составила соответственно 60(26 – 83)%,  $p > 0.05$  и 80(44 – 98)%,  $p < 0.05$ . Достоверность различий приведена относительно контроля, в котором выживаемость составила 30(7 – 65)%.

Во второй серии исследований оценивали лечебную активность Цитовира-3, введившегося после заражения вирусом однократно в дозе 16,0 мг/кг через 24 час, 48 час, 72 час, 24 и 48 час., и наконец, 24, 48 и 72 час. (табл.).

Таблица

Эффективность препарата Цитовир-3 при введении после интраназального заражения животных вирулентной культурой вируса гриппа в дозе 4 ЛД<sub>50</sub>

Доза Цитовира-3, мг/кг	Схема введения после заражения, час	Количество животных	Выживаемость, %	Достоверность различий, p
16,0	24	10	60 (26 – 83)	<0,05
16,0	48	10	100 (69 – 100)	>0,05
16,0	72	10	60 (26 – 83)	>0,05
16,0	24, 48	10	80 (44 – 98)	>0,05
16,0	24, 48, 72	10	90 (50 – 99)	>0,05
Контроль	-	10	30 (7 – 60)	-

Полученные результаты показали, что применение Цитовира-3 после заражения способствовало повышению выживаемости инфицированных мышеч. Наибольшая защитная активность наблюдалась при введении препарата через 48 час после заражения, а также при курсовом введении по 2-х и 3-х дневной схеме. В то же время во всех группах животных выживаемость более чем в два раза превышала выживаемость контрольных животных.

Таким образом, Цитовир-3 обладает как профилактической, так и лечебной активностью и достоверно увеличивает выживаемость животных, инфицированных вирулентной культурой вируса гриппа H3N2.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Tappenden P. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation / P. Tappenden, R. Jackson, K. Cooper, et al. // Health Technol. Assess. – 2009. – Vol. 13, № 11. – P.1–268.
2. Wong J.P. Activation of toll-like receptor signaling pathway for protection against influenza virus infection / J.P. Wong, M.E. Christopher, S. Viswanathan, et al. // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, № 25-26. – P. 3481–3483.
3. Andries K. Substituted benzimidazoles with nanomolar activity against respiratory syncytial virus / K. Andries, M. Moeremans, T. Gevers, et al. // Antiviral Res. – 2003. – Vol. 60, № 3. – P. 209–219.
4. Эберт Л. Профилактика инфекционных заболеваний лекарственными средствами / Л. Эберт, А. Брауде, О. Бухарин. – Челябинск, 1968. – 213 с.
5. Смирнов В.С., Селиванов А.А. Биорегуляторы в лечении и профилактике гриппа / В.С. Смирнов, А.А. Селиванов. – СПб.: Наука, 1996. – 69 с.
6. Фармацевтическая композиция для лечения вирусных заболеваний. Патент РФ. № 2165254. 1999.