

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ВИРУСОЛОГИИ И  
БИОТЕХНОЛОГИИ «ВЕКТОР»  
(ФБУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР»)

УТВЕРЖДАЮ  
Генеральный директор  
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»  
д.м.н., профессор  
А.Н.Сергеев  
« 11 » ноября 2011 г.

О Т Ч Е Т

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

**«Испытание противовирусной активности препарата Виталанг-2 в моделях  
на мышах в отношении вируса гриппа птиц А/Н5N1 и вируса экстремелии»**

Научный руководитель темы  
зав. лабораторией,  
к.б.н.

  
Н.А. Мазуркова  
«10» октября 2011 г.

НОВОСИБИРСК – 2011

## РЕФЕРАТ

Отчет изложен на 25 стр., содержит 4 табл., 11 источников.  
АМФИФИЛЬНАЯ ВЫСОКОПОЛИМЕРНАЯ ДРОЖЖЕВАЯ РНК, ВИРУС  
ГРИППА ПТИЦ, ВИРУС ЭКТРОМЕЛИИ, ПРОТИВОВИРУСНАЯ  
АКТИВНОСТЬ

Проведено изучение противовирусной активности препарата Виталанг-2 в модели *in vivo* в отношении вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) и вируса эктромелии К-1 (оспы мышей). Введение препарата при всех используемых дозах в лечебной схеме вызывает незначительную защиту (9,5 %) беспородных белых мышей от летальной дозы (10 LD<sub>50</sub>) вируса гриппа птиц A/H5N1, в то время как защита от 10 LD<sub>50</sub> вируса оспы мышей в лечебной схеме достаточно выражена и составляет от 28,6 до 47,6 % в зависимости от дозы препарата. Введение Виталанга-2 в профилактической схеме по сравнению с лечебной схемой приводит к более значительной защите мышей от инфицирования 10 LD<sub>50</sub> высокопатогенного вируса гриппа птиц A/H5N1 и вируса эктромелии, при этом защитный эффект препарата Виталанг-2 от вируса гриппа был аналогичен таковому для известного противогриппозного коммерческого препарата озельтамивира (тамифлю) но достигался при суммарной дозе Виталанга-2 в 25 раз меньшей по сравнению с тамифлю. Защитный эффект препарата Виталанг-2 носит выраженный дозозависимый характер: из трех используемых доз – 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг массы животного наибольший эффект наблюдается при максимальной дозе 1,0 мг/кг массы (при этой дозе процент выживших животных в профилактической схеме составляет 38,1 и 61,9, а в контроле 0 и 19,1 при инфицировании мышей вирусами гриппа и эктромелии, соответственно).

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ  
ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ.....

ВВЕДЕНИЕ .....

Глава 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....

Глава 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| ВГ               | –вирус гриппа                    |
| ВЭЖ              | -вирус экстремелии               |
| КЗ               | –коэффициент защиты              |
| СПЖ              | –средняя продолжительность жизни |
| LD <sub>50</sub> | –50 %-ная летальная доза         |
| Т                | –тамифлю (озельтамивир)          |
| БОЕ              | -бляшкообразующая единица        |
| ИФН              | -интерферон                      |
| ИИФН             | -индуктор интерферона            |
| ФР               | -физиологический раствор         |

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, смертность от инфекций продолжает занимать лидирующее место на земном шаре и фактически инфекционные болезни уносят жизни около 15 миллионов человек ежегодно. Вторая половина XX и начало XXI столетия характеризуются увеличением частоты заболеваний, вызываемых вирусами, а также выявлением вирусной природы болезней неясной ранее этиологии и открытием новых вирусов, патогенных для человека.

Другим аспектом этой проблемы является возникновение лекарственной устойчивости у хорошо известных вирусных агентов. Это делает необходимым постоянное тестирование современных вирусных штаммов на устойчивость к химиопрепаратам и требует проведения противовирусной терапии при помощи нескольких противовирусных препаратов с различными механизмами противовирусного действия для исключения формирования лекарственно устойчивых вирусных штаммов. Поэтому вопрос о необходимости разработки и поиска новых противовирусных препаратов представляется крайне важным и особо актуальным.

Существование связанных с грызунами природных очагов, по крайней мере 6 из 11 известных вирусов, входящих в род Orthoroxvirus; нарастающее обострение эпидемической ситуации по оспе обезьян в экваториальной Африке с увеличением смертности среди людей в среднем на 9,8 %; возможность сохранения вируса в трупах людей, захороненных в вечной мерзлоте Евразии и Америки; угроза биотерроризма за счет неучтенных запасов вируса, сохранившихся где-либо и у кого-либо; отсутствие у населения поствакцинального иммунитета после прекращения 30 лет назад вакцинации и производства вакцин по рекомендации ВОЗ, - все это делает риск обострения эпидемической ситуации с катастрофическими последствиями в настоящее время и в обозримом будущем даже выше, чем 20-30 лет назад [5].

В связи с выше изложенным, а также с тем, что научное сообщество и органы здравоохранения не располагают эффективными, адаптированными для массового применения профилактическими и лечебными препаратами против поксвирусов, необходимы исследования по поиску и разработке таких препаратов.

Антивирусные препараты, возможно, будут основными инструментами для минимизации катастрофических последствий внезапного обострения эпидемической ситуации.

При разработке противооспенных препаратов для первоначального скрининга эффективности препаратов, в том числе и против вируса натуральной оспы, могут использоваться другие поксвирусы, в частности на животных моделях – вирус экстремелии (вирус оспы мышей). На конечных этапах оценки действия препаратов для подтверждения полученных предварительных результатов необходимо использование живого вируса натуральной оспы.

Вирус гриппа является самым известным и распространенным среди вирусов, обуславливающих инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. В настоящее время циркулируют два основных субтипа вируса гриппа А H1N1 и H3N2 [2]. Кроме того, существует угроза возникновения новой пандемии гриппа, вызванной вирусом гриппа птиц субтипа А (H5N1). Заболевания людей, вызванные вирусом гриппа А(H5N1), впервые были выявлены в Гонконге в 1997 г, когда из 18 случаев заболевания было зафиксировано 6 смертельных исходов. Начиная с 1997 г. и по настоящее время высокопатогенные вирусы гриппа субтипа А/H5N1, циркулирующие среди дикой и домашней птицы в Юго-Восточной Азии и других регионах мира, вызвали заболевание 562 человек (по данным ВОЗ на 01.07.11 г.) с необычайно высокой смертностью, которая составила 59 % [6]. С 2006 г., помимо Азии возбудитель распространился и внедрился в экологическую природную систему всей Европы, а также северной и центральной частей Африки. Не осталась незатронутой и территория России. Впервые зарегистрированный в 2005 г. в Новосибирской области вирус гриппа субтипа А/H5N1 в кратчайшие сроки распространился по всей Западной Сибири, а в дальнейшем – на центральные и южные регионы России. В последние годы, в целом, наблюдается тенденция к уменьшению количества вспышек, однако в сезон 2009-2010 количество случаев заболевания возросло до уровня сезонов 2006-2007 и 2007-2008 и значительно превысило уровень сезона 2008-2009. Последнее сообщение ВОЗ об инфицировании человека этим вирусом датируется 22.06.11 г., при этом случаев инфицирования человека другими подтипами вируса гриппа птиц (H7 и H9) за период с 2009 г. по июнь 2011 г. не зарегистрировано [9].

В связи с приведенной выше информацией необходимость разработки средств защиты от гриппозной инфекции, включающих не только профилактические и лечебные препараты, но и другие средства, чрезвычайно актуальна. В настоящее время лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа, основано на комплексном применении этиотропных, патогенетических и симптоматических средств [4]. Поэтому остается актуальным подбор компонентов комбинированного лечения, проявляющих наибольшую эффективность. Известно, что применение ингибиторов М2-каналов

(амантадин и ремантадин) часто является малоэффективным в отношении штаммов вируса гриппа птиц [10]. Это связано с возникновением мутаций в гене M2 белка, приводящих к появлению резистентности вируса гриппа к ремантадину [8].

Селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы озельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза) эффективны в отношении как вируса гриппа А, так и вируса гриппа В. Причем Тамифлю является препаратом выбора при лечении лиц, инфицированных вирусом гриппа А(Н5N1), согласно рекомендациям ВОЗ [11]. Однако варианты вируса гриппа, резистентные к озельтамивиру, возникают довольно часто. Это подтверждает необходимость использования схем комбинированного лечения гриппа, сочетая препараты различной направленности. Комплексное лечение гриппа включает применение иммуностимулирующих препаратов интерферона (ИФН) и его индукторов (ИИФН), обладающих этиотропным и иммуномодулирующим эффектом [4]. Эффективность ИИФН была неоднократно показана при экспериментальной гриппозной инфекции [3, 7]. Одним из наиболее эффективных ИИФН является Ридостин - высокомолекулярный индуктор интерферона на основе двуспиральной рибонуклеиновой кислоты (дсРНК) киллерных штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [1]. В связи с тем, что препарат Виталанг-2, представляющий собой мылкий амфифильный комплекс высокополимерной РНК *Saccharomyces cerevisiae* с олеатом натрия, обладает свойством индукции интерферона, представляется актуальным изучение его противовирусного действия в отношении вируса экстремелии (оспы мышей) и высокопатогенного вируса гриппа птиц А/Н5N1 в моделях на лабораторных животных.

## **Глава 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **1.1. Животные.**

В работе использовали здоровых половозрелых животных – беспородных белых мышей обоего пола, массой тела 14-16 г., полученных из питомника лабораторных животных ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Все эксперименты проводились в соответствии с [5 Макс].

В эксперименте было использовано 378 мышей, из них 252 животных – в опыте (36 групп по 7 мышей в группе) и 126 – в контроле (18 групп по 7 мышей в группе).

### **1.2. Препарат Виталанг-2.**

Виталанг-2 растворяли в стерильном физиологическом растворе в день проведения эксперимента.

### **1.3. Вирусы.**

В работе использовали высокопатогенный вирус гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1), полученный из отдела коллекции микроорганизмов ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» и наработанный на перевиваемой клеточной линии MDCK (клетки почки взрослой самки кокер–спаниеля) с титром  $10^{7,83}$  ТЦД<sub>50</sub>/мл.

В работе использовали вирус экстремелии, штамм К-1, полученный из отдела коллекции микроорганизмов ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» и наработанный на перевиваемой клеточной линии Vero (клетки почки зеленой мартышки) с титром  $9,33 \times 10^5$  БОЕ/мл.

#### **1.4. Проведение испытания противовирусной активности препарата Виталанг-2 на мышах в отношении вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) (профилактическая схема).**

Препарат Виталанг-2 вводили мышам внутримышечно трехкратно в течение дня с интервалом в 4 ч (11.00, 15.00 и 19.00) в суммарной дозе 0,1 мг/кг массы животного (3-и группы по 7 мышей в группе), 0,5 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе), 1,0 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе) в объеме 200 мкл/одно введение. В качестве положительного контроля использовали 3-и группы по 7 мышей, которым один раз в день в течение 5 дней перорально вводили противогриппозный препарат озельтамивир (тамифлю) в дозе 5 мг/кг массы мыши в объеме 200 мкл/одно введение. В качестве отрицательного контроля использовали 3-и группы по 7 мышей, которым внутримышечно вводили физиологический раствор в объеме 200 мкл/одно введение три раза в течение дня в те же сроки, что и в опыте. Через 1 ч после третьего введения всех препаратов (20.00) животных заражали интраназально под эфирным наркозом летальной дозой (10 LD<sub>50</sub>, содержащих 1,49 Ig ТЦД<sub>50</sub>) вируса гриппа птиц A/H5N1 в объеме 40 мкл/мышь. Гибель животных учитывали ежедневно в течение последующих 16 дней, оценивали процент гибели, коэффициент защиты и среднюю продолжительность жизни. За максимальную величину продолжительности жизни выживших животных принимали 16 сут, т.е. следующий день после прекращения гибели инфицированных мышей. Коэффициент защиты рассчитывали по формуле: % гибели в контроле - % гибели в опыте.

#### **1.5. Проведение испытания противовирусной активности препарата Виталанг-2 на мышах в отношении вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) (лечебная схема).**

Мышей опытных и контрольных групп инфицировали интраназально под эфирным наркозом летальной дозой (10 LD<sub>50</sub>, содержащих 1,49 Ig ТЦД<sub>50</sub>) вируса гриппа птиц А/Н5N1 в объеме 40 мкл/мышь (10.00).

Через 1 ч (11.00) после инфицирования мышам вводили препарат Виталанг-2 внутримышечно и затем еще дважды в течение дня с интервалом в 4 ч (15.00 и 19.00) в суммарной дозе 0,1 мг/кг массы животного (3-и группы по 7 мышей в группе), 0,5 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе), 1,0 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе) в объеме 200 мкл/одно введение. В качестве положительного контроля использовали 3-и группы по 7 инфицированных мышей, которым через 1 ч после инфицирования вводили препарат озельтамивир перорально в дозе 5 мг/кг массы мыши в объеме 200 мкл/одно введение с последующим ежедневным в течение 4-х дней введением этого препарата. В качестве отрицательного контроля использовали 3-и группы по 7 инфицированных мышей, которым через 1 ч внутримышечно вводили физиологический раствор в объеме 200 мкл/одно введение и затем еще дважды в течение дня с интервалом в 4 ч (15.00 и 19.00) в том же объеме. Гибель животных учитывали ежедневно в течение последующих 16 дней, оценивали процент гибели, коэффициент защиты и среднюю продолжительность жизни.

#### **1.6. Проведение испытания противовирусной активности препарата Виталанга-2 на мышах в отношении вируса экстремелии, штамм К-1 (профилактическая схема).**

Препарат Виталанг-2 вводили мышам внутримышечно трехкратно в течение дня с интервалом в 4 ч (11.00, 15.00 и 19.00) в суммарной дозе 0,1 мг/кг массы животного (3-и группы по 7 мышей в группе), 0,5 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе), 1,0 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе) в объеме 200 мкл/одно введение. В качестве отрицательного контроля использовали 3-и группы по 7 мышей, которым внутримышечно вводили физиологический раствор в объеме 200 мкл/одно введение три раза в течение дня в те же сроки, что и в опыте. Через 1 ч после третьего введения всех препаратов (20.00) животных заражали интраназально под эфирным наркозом летальной дозой (10 LD<sub>50</sub>, содержащих 2,57 Ig БОЕ) вируса экстремелии в объеме 40 мкл/мышь. Гибель животных учитывали ежедневно в течение последующих 16 дней, оценивали процент гибели, коэффициент защиты и среднюю продолжительность жизни.

#### **1.7. Проведение испытания противовирусной активности препарата Виталанга-2 на мышах в отношении вируса экстремелии, штамм К-1 (лечебная схема).**

Мышей опытных и контрольных групп инфицировали интраназально под эфирным наркозом летальной дозой (10 LD<sub>50</sub>, содержащих 2,57 lg БОЕ) вируса экстремелии в объеме 40 мкл/мышь (10.00).

Через 1 ч (11.00) после инфицирования мышам вводили препарат Виталанг-2 внутримышечно и затем еще дважды в течение дня с интервалом в 4 ч (15.00 и 19.00) в суммарной дозе 0,1 мг/кг массы животного (3-и группы по 7 мышей в группе), 0,5 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе), 1,0 мг/кг массы (3-и группы по 7 мышей в группе) в объеме 200 мкл/одно введение. В качестве отрицательного контроля использовали 3-и группы по 7 инфицированных мышей, которым через 1 ч внутримышечно вводили физиологический раствор в объеме 200 мкл/одно введение и затем еще дважды в течение дня с интервалом в 4 ч (15.00 и 19.00) в том же объеме. Гибель животных учитывали ежедневно в течение последующих 16 дней, оценивали процент гибели, коэффициент защиты и среднюю продолжительность жизни.

### **1.8. Статистическая обработка.**

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0», используя t-критерий Стьюдента, а также U-критерий Манна-Уитни [4 Макс]. Достоверность различий средних величин устанавливали с помощью t-критерий Стьюдента при  $p \leq 0,05$ .

## **Глава 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **2.1. Исследование противовирусной активности препарата Виталанга-2 на мышах в отношении вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) (профилактическая и лечебная схемы).**

При инфицировании мышей 10 LD<sub>50</sub> вируса гриппа птиц было обнаружено, что достоверное преимущество по количеству выживших мышей по сравнению с контролем (введение ФР) наблюдалось в группах, получавших Виталанг-2 до заражения (профилактическая схема) (табл. 1). При этом наблюдалась четкая зависимость количества выживших животных от дозы препарата: процент выживших мышей составил 23,8; 28,6 и 38,1 при дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг массы животного, соответственно, при 100 %-ной гибели в контроле). Следует отметить, что использование в этих экспериментах максимальной из исследованных доз – 1 мг/кг массы (суммарная доза 20 мкг/мышь) приводило к защите мышей (38,1 %) от гриппозной инфекции, аналогичной

(38,1 %) в случае использования коммерческого препарата озельтамивира (тамифлю) при суммарной его дозе на мышь в 25 раз большей (500 мкг/мышь) (см. табл 1).

По показателю средней продолжительности жизни при заражении мышей 10 LD<sub>50</sub> вируса гриппа значения в группах животных, получавших Виталанг-2 до заражения во всех исследуемых дозах были достоверно выше, чем в контрольной группе (ФР), и составили 10,10±0,88; 11,14±1,27; 11,43±0,14 и 8,66±0,08 при использовании доз препарата 0,1; 0,5; 1,0 мг/кг и физиологического раствора, соответственно, (см. табл. 1).

Введение Виталанга-2 после заражения мышей летальной дозой (10 LD<sub>50</sub>) вируса гриппа (лечебная схема) защищало только 9,5 % животных вне зависимости от используемой дозы препарата (табл. 2). При этом в контрольных группах животных, получавших тамифлю и ФР, выжило 28,6 и 0 %, соответственно. Средняя продолжительность жизни при лечебной схеме введения Виталанга-2 была достоверно выше контроля (ФР) только при использовании его максимальной дозы 1 мг/кг и составила 9,90±1,78, но была достоверно ниже СПЖ при использовании тамифлю (10,33±0,17) (см. табл. 2).

Незначительный защитный эффект Виталанга-2 от гриппозной инфекции при использовании лечебной схемы по сравнению с достаточно выраженной защитой при применении профилактической схемы может быть связан с тем, что репликативный цикл вируса гриппа составляет 5-8 ч (через 5 ч после заражения почкующиеся вирионы обнаруживаются на клеточной мембране, через 6 ч вирус выходит в среду, и через 7-8 ч инфекционный вирус достигает максимальной концентрации в среде). Вероятно, к 6-7 ч после заражения уровень эндогенного интерферона, индуцированного Виталангом-2, не достаточен для ослабления инфекции. При заражении же животных летальной дозой вируса гриппа через 9 ч после начала введения препарата Виталанг-2 (профилактическая схема) количество выживших мышей было значительно выше по сравнению с этими показателями в лечебной схеме, что, может быть связано с достаточно выраженной индукцией интерферона Виталангом-2 к 9 часу.

Таблица 1

**Изучение выживаемости в экспериментальных группах белых беспородных мышей, получавших препарат Виталанг-2 или Тамифлю при заражении вирусом гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005(H5N1) в дозе 10,0 ЛД<sub>50</sub> (профилактическая схема)**

| № группы мышей                           | Количество погибших мышей по суткам после заражения ВГ (количество; % оставшихся в живых) |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                    |                  |  |              |
|--|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|--|--------------|
|  | 25.10.11  | 26.10.11          | 27.10.11          | 28.10.11          | 29.10.11          | 30.10.11          | 31.10.11            | 1.11.11             | 2.11.11             | 3.11.11             | 4.11.11             | 5.11.11             | 6.11.11             | 7.11.11             | 8.11.11             | 9.11.11             |                    |                  |  |              |
| Сутки после заражения                    | 1   | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                   | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших | Число и % павших | СПЖ (сут) M±m                                  | КЗ*          |
| <b>Тамифлю (1), 7 шт.</b>                | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)   | 3<br>(4;<br>57,1%)  | 1<br>(3;<br>42,9%)  | 0<br>(3;<br>42,9%)  | 3;<br>42,9%        | 4;<br>57,1%      | 11,57±<br>4,15                                 |              |
| <b>Тамифлю (2), 7 шт.</b>                | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)   | 2<br>(5;<br>71,4%)  | 1<br>(4;<br>57,1%)  | 0<br>(4;<br>57,1%)  | 0<br>(4;<br>57,1%)  | 0<br>(4;<br>57,1%)  | 0<br>(4;<br>57,1%)  | 1<br>(3;<br>42,9%)  | 0<br>(3;<br>42,9%)  | 0<br>(3;<br>42,9%)  | 3;<br>42,9%        | 4;<br>57,1%      | 12,43±<br>3,9                                  |              |
| <b>Тамифлю (3), 7 шт.</b>                | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)   | 1<br>(6;<br>85,7%)  | 1<br>(5;<br>71,4%)  | 0<br>(5;<br>71,4%)  | 0<br>(5;<br>71,4%)  | 2<br>(3;<br>42,9%)  | 0<br>(3;<br>42,9%)  | 1<br>(2;<br>28,6%)  | 0<br>(2;<br>28,6%)  | 0<br>(2;<br>28,6%)  | 2;<br>28,6%        | 5;<br>71,4%      | 12,43±<br>3,15<br><u>12,14±</u><br><u>0,5</u>  | <u>38,1%</u> |
| <b>Виталанг-2(1) 0,1мг/кг массы мыши</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 2<br>(5;<br>71,4%)  | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 2;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3%        | 6;<br>85,7%      | 9,14±<br>3,13                                  |              |
| <b>Виталанг-2(2) 0,1мг/кг массы мыши</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 3;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6%        | 5;<br>71,4%      | 10,29±<br>3,95                                 |              |
| <b>Виталанг-2(3) 0,1мг/кг массы</b>      | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)   | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 2;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6%        | 5;<br>71,4%      | 10,86±<br>3,63<br><u>10,10±</u><br><u>0,88</u> | <u>23,8%</u> |

| Сутки после заражения                | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                   | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших | Число и % павших | СПЖ (сут) M±m          | КЗ*                   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|------------------------|-----------------------|
| <b>Витал-анг-2(1) 0,5мг/кг массы</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 3;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6%        | 5;<br>71,4%      | 10,71±<br>3,64         |                       |
| <b>Витал-анг-2(2) 0,5мг/кг массы</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 1;<br>(4;<br>57,1%) | 3;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3%        | 6;<br>85,7%      | 10,14±<br>2,73         |                       |
| <b>Витал-анг-2(3) 0,5мг/кг массы</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9%        | 4;<br>57,1%      | 12,57±<br>3,60         | <b>28,6%</b>          |
|                                      |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | <b>28,6%</b>       | <b>71,4%</b>     | <b>11,14±<br/>1,27</b> |                       |
| <b>Витал-анг-2(1) 1,0мг/кг массы</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 4;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9%        | 4;<br>57,1%      | 11,43±<br>4,22         |                       |
| <b>Витал-анг-2(2) 1,0мг/кг массы</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9%        | 4;<br>57,1%      | 11,57±<br>4,16         |                       |
| <b>Витал-анг-2(3) 1,0мг/кг массы</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6%        | 5;<br>71,4%      | 11,29±<br>3,86         | <b>38,1%</b>          |
|                                      |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | <b>38,1%</b>       | <b>61,9%</b>     | <b>11,43±<br/>0,14</b> |                       |
| <b>Конт-роль (1)</b>                 | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 3;<br>(3;<br>42,9%) | 2;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100%       | 8,57±<br>1,28          |                       |
| <b>Конт-роль (2)</b>                 | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 3;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 1;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100%       | 8,71±<br>1,56          |                       |
| <b>Конт-роль (3)</b>                 | 0<br>(7;<br>100%)   | 4;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100%       | 8,71±<br>0,95          | <b>8,66±<br/>0,08</b> |
|                                      |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | <b>0%</b>          | <b>100%</b>      | <b>8,66±<br/>0,08</b>  |                       |

Таблица 2

**Изучение выживаемости в экспериментальных группах белых беспородных мышей, получавших Виталанг-2 или Тамифлю при заражении вирусом гриппа A/chicken/Kurgan/05/2005(H5N1) в дозе 10 ЛД<sub>50</sub> (лечебная схема)**

| № группы мышей                         | Количество погибших мышей по суткам после заражения ВГ (количество; % оставшихся в живых) |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                    |                  |                |                         |
|--|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|----------------|-------------------------|
|  | 25.10.11  | 26.10.11          | 27.10.11          | 28.10.11          | 29.10.11          | 30.10.11          | 31.10.11            | 1.11.11             | 2.11.11             | 3.11.11             | 4.11.11             | 5.11.11             | 6.11.11             | 7.11.11             | 8.11.11             | 9.11.11             |                    |                  |                |                         |
| Сутки после заражения                  | 1   | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                   | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших | Число и % павших | СПЖ (сут) M±m  | КЗ*                     |
| <b>Тамифлю (1)</b><br>7 шт.            | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%    | 5;<br>71,4<br>%  | 10,14±<br>4,06 |                         |
| <b>Тамифлю (2)</b><br>7 шт.            | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 2;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>57,1%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%    | 5;<br>71,4<br>%  | 10,43±<br>3,87 |                         |
| <b>Тамифлю (3)</b><br>7 шт.            | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 2;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%    | 5;<br>71,4<br>%  | 10,43±<br>3,87 | <b>28,6</b><br><b>%</b> |
| <b>Виталанг (1) 0,1 мг/кг</b><br>7 шт. | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 4;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3<br>%    | 6;<br>85,7<br>%  | 8,86±<br>3,18  |                         |

| Сутки после заражения               | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                  | 7                   | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших | Число и % павших | СПЖ (сут) M±m               | K3*             |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| <b>Виталанг (2) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)  | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 5;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100%       | 7,71±<br>0,49               |                 |
| <b>Виталанг (3) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)  | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 3;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3%        | 6;<br>85,7%      | 8,71±<br>3,25               | <u>9,5</u><br>% |
| <b>Виталанг (1) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)  | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 4;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100%       | 8,14±<br>1,07               |                 |
| <b>Виталанг (2) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)  | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 4;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6%        | 5;<br>71,4%      | 10,14±<br>4,02              |                 |
| <b>Виталанг (3) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0;<br>(7;<br>100%) | 0;<br>(7;<br>100%)  | 6;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100%       | 7,14±<br>0,38               | <u>9,5</u><br>% |
|                                     |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | <u>9,5</u><br>%    | <u>90,5</u><br>% | <u>8,47±</u><br><u>1,53</u> |                 |

| Сутки после заражения                            | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                   | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших | Число и % павших | СПЖ (сут) M±m               | КЗ*                          |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Виталанг (1)</b><br><b>1,0 мг/кг</b><br>7 шт. | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 6;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100<br>%   | 7,86±<br>0,58               |                              |
| <b>Виталанг (2)</b><br><b>1,0 мг/кг</b><br>7 шт. | 0<br>(7;<br>100%)   | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%    | 5;<br>71,4<br>%  | 11,14±<br>3,58              |                              |
| <b>Виталанг (3)</b><br><b>1,0 мг/кг</b><br>7 шт. | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 4;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100<br>%   | 10,71±<br>1,83              | <u>9,5</u><br>%              |
| <b>Контр-роль (1)</b><br><b>7 шт.</b>            | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 1;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100<br>%   | 8,57±<br>1,90               |                              |
| <b>Контр-роль (2)</b><br><b>7 шт.</b>            | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 5;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100<br>%   | 7,71±<br>0,49               |                              |
| <b>Контр-роль (3)</b><br><b>7 шт.</b>            | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 4;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>(0;<br>0%)    | 0;<br>0%           | 7;<br>100<br>%   | 8,71±<br>1,60               | <u>0%</u><br><u>100</u><br>% |
|  |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                    |                  | <u>8,33±</u><br><u>0,54</u> |                              |

Аналогичные эксперименты были проведены с вирусом экстромелии из семейства поксвирусов. В связи с тем, что в настоящее время нет ни одного коммерческого противовирусного препарата в отношении поксвирусов, в данных экспериментах не было использовано положительного контроля, а в качестве отрицательного контроля использовали как и в опытах с вирусом гриппа - физиологический раствор. Как видно из данных табл. 3 и 4 достоверное преимущество по количеству выживших животных по сравнению с контролем (19,1 % при профилактической и лечебной схемах) наблюдалось как в группах, получавших Виталанг-2 до заражения, так и в группах, получавших данный препарат после заражения мышей летальной дозой (10 LD<sub>50</sub>) вируса экстромелии. В данных экспериментах, как и в экспериментах с вирусом гриппа, защитный эффект зависел от дозы Виталанга-2 (количество выживших мышей составило 28,6; 38,1 и 47,6 % – при использовании лечебной схемы и 42,9; 52,4 и 61,9 % – при использовании профилактической схемы при дозах препарата – 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг массы животного, соответственно). Средняя продолжительность жизни при заражении мышей 10 LD<sub>50</sub> вирусом экстромелии во всех группах, получавших Виталанг-2 до заражения и после заражения, за исключением одной группы (при дозе препарата 0,1 мг/кг в профилактической схеме), была достоверно выше, чем в контроле (см. табл. 3 и 4).

Интересно отметить, что величины коэффициентов защиты мышей от инфекций, вызванных вирусом гриппа и вирусом экстромелии, были практически сравнимы при применении дозы 1,0 мг/кг Виталанга-2 в профилактической схеме и составили 38,1 и 42,8 % для вирусов гриппа и экстромелии, соответственно (см. табл. 1 и 3). В случае применения Виталанга-2 в той же дозе в лечебной схеме эти показатели в отношении двух вирусов значительно отличались (9,5 и 28,5 % - для вирусов гриппа и экстромелии, соответственно) (см. табл. 2 и 4).

Таблица 3

**Изучение выживаемости в экспериментальных группах белых беспородных мышей, получавших Виталанг-2, при заражении вирусом экстремелии К-1 в дозе 10 ЛД<sub>50</sub> (профилактическая схема)**

| № группы мышей                      | Количество погибших мышей по суткам после заражения вирусом экстремелии (количество; % оставшихся живых) |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                    |                  |                |                         |
|-------------------------------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|----------------|-------------------------|
|                                     | 25.10.11   | 26.10.11          | 27.10.11          | 28.10.11          | 29.10.11          | 30.10.11          | 31.10.11          | 1.11.11             | 2.11.11             | 3.11.11             | 4.11.11             | 5.11.11             | 6.11.11             | 7.11.11             | 8.11.11             | 9.11.11             |                    |                  |                |                         |
| Сутки после заражения               | 1  | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                 | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших | Число и % павших | СПДЖ (сут) M±m | КЗ*                     |
| <b>Виталанг (1) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)  | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%    | 4;<br>57,1<br>%  | 12,57±<br>3,74 |                         |
| <b>Виталанг (2) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)  | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%    | 4;<br>57,1<br>0% | 12,29±<br>3,68 |                         |
| <b>Виталанг (3) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)  | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%    | 4;<br>57,1<br>0% | 12,29±<br>3,68 | <b>23,8</b><br><b>%</b> |
| <b>Виталанг (1) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)  | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%)   | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%    | 4;<br>57,1<br>0% | 13,14±<br>2,79 |                         |

| Сутки после заражения               | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                 | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших      | Число и % павших        | СПЖ (сут) M±m                | КЗ*                     |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>Виталанг (2) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 4;<br>57,1<br>%         | 3;<br>42,9<br>%         | 13,71±<br>3,15               |                         |
| <b>Виталанг (3) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 4;<br>57,1<br>%         | 3;<br>42,9<br>%         | 14,29±<br>2,93               | <b>33,3</b><br><u>%</u> |
| <b>Виталанг (1) 1,0 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 1;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 4;<br>57,1<br>%         | 3;<br>42,9<br>%         | 13,71±<br>3,30               |                         |
| <b>Виталанг (2) 1,0 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 1;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 5;<br>71,4<br>%         | 2;<br>28,6<br>%         | 13,86±<br>3,67               |                         |
| <b>Виталанг (3) 1,0 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 1;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 4;<br>57,1<br>%         | 3;<br>42,9<br>%         | 13,43±<br>3,78               | <b>42,8</b><br><u>%</u> |
|                                     |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | <b>61,9</b><br><u>%</u> | <b>38,1</b><br><u>%</u> | <b>13,67±</b><br><b>0,22</b> |                         |

| Сутки после заражения        | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                 | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших                                       | Число и % павших   | СПЖ (сут) M±m  | КЗ* |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|--|--|-----|
| <b>Контроль (1)</b><br>7 шт. | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 1;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 4;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3<br>%  | 6;<br>85,7<br>%  | 12,71±<br>2,98   |     |
| <b>Контроль (2)</b><br>7 шт. | 0<br>(7;<br>100%)   | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 3;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3<br>%  | 6;<br>85,7<br>%  | 13,0±<br>2,24  |     |
| <b>Контроль (3), 7шт</b>     | 0<br>(7;<br>100%) | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 3;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%<br><b><u>19,1</u></b><br><b><u>%</u></b> | 5;<br>71,4<br>%<br><b><u>80,9</u></b><br><b><u>%</u></b> | 12,57±<br>3,21<br><b><u>12,76±</u></b><br><b><u>0,22</u></b> |     |

Таблица 4

**Изучение выживаемости в экспериментальных группах белых беспородных мышей, получавших Виталанг-2, при заражении вирусом эктромелии К-1 в дозе 10 ЛД<sub>50</sub> (лечебная схема)**

| № группы мышей                      | Количество погибших мышей по суткам после заражения вирусом эктромелии (количество; % оставшихся в живых) |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                    |                  |                |                        |
|-------------------------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|----------------|------------------------|
|                                     | 25.10.<br>11  | 26.10.<br>11      | 27.10.<br>11      | 28.10.<br>11      | 29.10.<br>11      | 30.10.<br>11      | 31.10.<br>11       | 1.11.<br>11         | 2.11.<br>11         | 3.11.<br>11         | 4.11.<br>11         | 5.11.<br>11         | 6.11.<br>11         | 7.11.<br>11         | 8.11.<br>11         | 9.11.<br>11         |                    |                  |                |                        |
| Сутки после заражения               | 1   | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                  | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших | Число и % павших | СПЖ (сут) M±m  | КЗ*                    |
| <b>Виталанг (1) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)  | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%)   | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 3;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%    | 5;<br>71,4<br>%  | 13,43±<br>2,5  |                        |
| <b>Виталанг (2) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 2<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%    | 5;<br>71,4<br>%  | 10,57±<br>3,87 |                        |
| <b>Виталанг (3) 0,1 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)  | 0<br>(7;<br>100%)   | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 2;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%    | 5;<br>71,4<br>%  | 11,86±<br>3,13 | <b>9,5</b><br><b>%</b> |
| <b>Виталанг (1) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%) | 0<br>(7;<br>100%)  | 0<br>(7;<br>100%)   | 4<br>(3;<br>42,9%)  | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%    | 4;<br>57,1<br>0% | 12,0±<br>3,74  |                        |

| Сутки после заражения               | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                 | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших      | Число и % павших        | СПЖ (сут) M±m                | КЗ*                     |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>Виталанг (2) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%         | 4;<br>57,1<br>%         | 12,43±<br>3,51               |                         |
| <b>Виталанг (3) 0,5 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%)   | 0<br>(7;<br>100%)   | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 2;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%         | 5;<br>71,4<br>%         | 13,14±<br>2,97               | <b>19,0</b><br><u>%</u> |
| <b>Виталанг (1) 1,0 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 3;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 1;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%         | 4;<br>57,1<br>%         | 12,0±<br>4,0                 |                         |
| <b>Виталанг (2) 1,0 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 1;<br>(4;<br>57,1%) | 0;<br>(4;<br>57,1%) | 4;<br>57,1<br>%         | 3;<br>42,9<br>%         | 12,71±<br>4,11               |                         |
| <b>Виталанг (3) 1,0 мг/кг 7 шт.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 1;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 0;<br>(5;<br>71,4%) | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 3;<br>42,9<br>%         | 4;<br>57,1<br>%         | 12,71±<br>3,40               | <b>28,5</b><br><u>%</u> |
|                                     |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | <b>47,6</b><br><u>%</u> | <b>52,4</b><br><u>%</u> | <b>12,47±</b><br><b>0,41</b> |                         |

| Сутки после заражения                | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                 | 8                   | 9                   | 10                  | 11                  | 12                  | 13                  | 14                  | 15                  | 16                  | Число и % выживших             | Число и % павших               | СПЖ (сут) $M \pm m$                      | КЗ* |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|-----|
| <b>Контроль (1)</b><br>7 шт.         | 0<br>(7;<br>100%) | 2;<br>(5;<br>71,4%) | 2;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 1;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 0;<br>(2;<br>28,6%) | 2;<br>28,6<br>%                | 5;<br>71,4<br>%                | 11,14±<br>3,58                           |     |
| <b>Контроль (2)</b><br>7 шт.         | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 0;<br>(6;<br>85,7%) | 3;<br>(3;<br>42,9%) | 0;<br>(3;<br>42,9%) | 2;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3<br>%                | 6;<br>85,7<br>%                | 11,14±<br>2,55                           |     |
| <b>Контроль (3) 7шт</b><br><b>т.</b> | 0<br>(7;<br>100%) | 1;<br>(6;<br>85,7%) | 2;<br>(4;<br>57,1%) | 3;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 0;<br>(1;<br>14,3%) | 1;<br>14,3<br>%<br><b>19,1</b> | 6;<br>85,7<br>%<br><b>80,9</b> | 10,29±<br>2,63<br><b>10,86±<br/>0,49</b> |     |

## **Заключение.**

Была изучена противовирусная активность препарата Виталанг-2 в модели *in vivo* в отношении высокопатогенного вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) и вируса экстремелии К-1 (оспы мышей). Введение Виталанга-2 при всех используемых дозах в профилактической схеме приводит к достоверно более высокой по сравнению с контролем защите мышей от инфицирования 10 LD<sub>50</sub> высокопатогенного вируса гриппа птиц А/Н5N1, а в отношении вируса оспы мышей введение препарата приводит к достоверно более значительной защите по сравнению с контролем и при профилактике, и при лечении. Защитный эффект Виталанга-2 от вируса гриппа в сравнении с известным противогриппозным коммерческим препаратом озельтамивиром (тамифлю) при профилактической схеме более выражен, так как полученный в опытах достоверно различимый уровень защиты для обоих препаратов в случае Виталанга-2 достигался при суммарной дозе в 25 раз меньшей по сравнению с тамифлю. Защитный эффект препарата Виталанг-2 носит выраженный дозозависимый характер в отношении вируса гриппа птиц и вируса экстремелии.

В целом полученные результаты свидетельствуют о выраженном противовирусном эффекте Виталанга-2 в отношении вирусов гриппа птиц и экстремелии. Следует провести дальнейшие исследования по определению оптимальных доз, схем и способов введения Виталанга-2.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Аликин Ю.С., Веревкина К.Н., Дубатолова Т.Д. и др. Индуктор интерферона Ридостин. Патент РФ №2083221, опубликован в БИ №19 за 1997 г., С. 221, классификатор МПК А 61 К 38/20.
2. Грипп: Руководство для врачей. Под ред. Г.И. Карпухина. СПб., 2001, 360.
3. Ершов Ф.И., Мощик К.В. Эффективность индукторов интерферона при экспериментальном гриппе. Вопросы вирусологии. 1984, 6: 706-707.
4. Ершов Ф.И., Романцев М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М., 2007, 368.
5. Львов Д.К., Зверев В.В., Гинцбург А.Л., Маренникова С.С., Пальцев М.А. Натуральная оспа – дремлющий вулкан //Вопросы вирусологии. - 2008. - № 4. – С. 4-8.
6. Огарков П.И. Всемирный научный форум о подготовке к возможной пандемии гриппа. Бюл. «Вакцинация. Грипп». – 2003. - № 3 (27).

7. Сухинин В. П., Зарубаев В. В., Платонов В. Г. Защитное действие циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. Вопросы вирусологии. 2000, 5: 26-31.
8. Li K.S., Guan Y., Wang J. et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. Nature. 2004, 430, 6996: 209-213.
9. Lipatov, A.S., Evseenco, V.A., Yen, H.L., Zaykovskaya, A.V., Durimanov, A.G., Zolotykh, S.I., Netesov, S.V., Drozdov, I.G., Onishchenko G.G., Webster, R.G., Shestopalov, A.M. Influenza (H5N1) Viruses in Poultry, Russian Federation, 2005-2006 // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13. – N. 4. – P. 539-546.
10. Watts J. Asian nations step up action to curb spread of avian influenza. Lancet. 2004, 363, 9406: 373.
11. WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus, WHO., 2006.