

# Изучение профилактической и терапевтической эффективности нового отечественного химиопрепарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H5N1)

С. Я. ЛОГИНОВА<sup>1</sup>, С. В. БОРИСЕВИЧ<sup>1</sup>, О. М. ШКЛЯЕВА<sup>1</sup>, В. А. МАКСИМОВ<sup>1</sup>, В. П. БОНДАРЕВ<sup>1</sup>, В. Е. НЕБОЛЬСИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Филиал федерального государственного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации» — «Вирусологический центр», *Сергиев Посад*;

<sup>2</sup> ОАО «Валента Фарм», Москва

## Prophylactic and Therapeutic Efficacies of Ingavirin®, a Novel Russian Chemotherapeutic, with Respect to Influenza Pathogen A (H5N1)

S. YA. LOGINOVA, S. V. BORISEVICH, O. M. SHKLYAEVA, V. A. MAKSIMOV, V. P. BONDAREV, V. E. NEBOLSIN

Virologic Centre, a Branch of the Central Research Institute No. 48 of the Ministry of Defense of the Russian Federation, *Sergiev Posad*  
Valenta Farm Co., *Moscow*

Экспериментальное изучение эффективности Ингавирин® на интраназально инфицированных вирусом гриппа А (H5N1) белых мышах в сравнении с препаратами Тамифлю® и Арбидол® выявило, что исследуемый препарат при применении по схемам профилактики, экстренной профилактики и лечения эффективно защищает животных от гибели. Эффективная доза для профилактики гриппозной инфекции составила 5 мг/кг (защитная эффективность 46,7%), для экстренной профилактики и лечения — 15 мг/кг (защитная эффективность 40,0 и 35,0% соответственно).

*Ключевые слова:* грипп А (H5N1), Ингавирин®, противовирусная эффективность, профилактика, экстренная профилактика, лечение.

The experimental study of the Ingavirin® efficacy against the influenza virus A (H5N1) on intranasally-infected albino mice vs. Tamiflu® and Arbidol® showed that when used for the prophylaxis, urgent prophylaxis and therapy it was effective in the protection of the animals from death. The efficient dose for the prophylaxis of the influenza infection was 5 mg/kg (protective efficacy of 46.7%) and for the urgent prophylaxis and therapy it was 15 mg/kg (protective efficacy of 40.0 and 35.0% respectively).

*Key words:* influenza virus A (H5N1), Ingavirin®, antiviral efficacy, prophylaxis, urgent prophylaxis, therapy.

Грипп и ОРВИ остаются серьёзной проблемой для здоровья людей практически во всех странах мира, так как во время ежегодных эпидемий заболевает от 5 до 15% всего населения планеты, а во время пандемий число заболевших возрастает в 4–6 раз.

Наибольшее значение в возникновении эпидемий и пандемий играет вирус гриппа типа А, по причине высокой пластичности его генома. В отличие от коронавируса IV генотипа, вызвавшего тяжёлый острый респираторный синдром, который был в 2003 г. своевременно идентифицирован, выявлены его основные носители (вивьерры, енотовидные собаки, летучие мыши),

а сама передача возбудителя от человека к человеку была вовремя прекращена, ликвидировать многочисленные вспышки гриппа А, подтип H5N1, в странах Юго-Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока, Европы и Африки пока не удастся. Вирус преодолел межвидовой барьер и вызывает тяжёлые заболевания людей (502 случая на 29 июля 2010 г.) с летальностью около 59,4% (по состоянию на 29 июля 2010 г.) [1].

Эпизоотии гриппа А (H5N1) охватили 62 государства мира (по состоянию на 29 июня 2010 г.). В Российской Федерации не было отмечено случаев заболевания людей, однако заболевание домашней птицы было зарегистрировано в 2005 г. в 79 населённых пунктах 10 регионов Сибирского и Центрального федеральных округов, в 2006 г. — в 88 населённых пунктах 14 регионов Южного и Сибирского федеральных округов, в 2007 г. — в 15

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 141306 Московская обл., Сергиев Посад-6. Филиал ФГУ «48 Центральный НИИ МО РФ «Вирусологический центр»

**Таблица 1. Профилактическая эффективность Ингавирина® в отношении экспериментальной формы гриппа у белых мышей, интраназально инфицированных вирусом гриппа А (H5N1) (n=3)\***

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Схема применения препарата	Защита от гибели, %, $X_{срд.} \pm \sigma_x$	Удлинение средней продолжительности жизни, сут, $X_{срд.} \pm \sigma_x$
Ингавирин®	5,0	-120 ч, -96 ч,	46,7±2,4	2,9±0,2
Тамифлю®	13,0	-72 ч, -48 ч,	55,0±0,0	3,6±0,2
Арбидол®	30,0	-24 ч, -1 ч	45,0±0,0	2,5±0,3

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: \* — количество животных в каждой группе — 20 белых мышей. Срок наблюдения за животными — 14 суток. В контроле гибель животных составила 100%.

населённых пунктах 3 регионов Центрального и Южного федеральных округов, в 2008 г. — в одном населённом пункте Дальневосточного федерального округа, в 2009 г. — в 2 населённых пунктах Сибирского и Центрального федеральных округов, а в 2010 г. в одном населённом пункте Сибирского федерального округа [2].

По мнению специалистов, интенсивная циркуляция вируса среди синантропных домашних птиц и человека, а также высокая изменчивость возбудителя могут привести к появлению нового типа вируса, который будет обладать контагиозностью обычного «сезонного» гриппа и летальностью «птичьего». В условиях отсутствия у людей иммунитета к этому заболеванию и отсутствия эффективных лекарственных препаратов, возможная в этом случае пандемия может по своим масштабам превосходить пандемию гриппа 1918 г. («испанку»), унёсшую более 40 млн жизней.

Складывающаяся эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация обосновывает актуальность поиска новых эффективных отечественных медицинских неспецифических защитных препаратов в отношении гриппа А (H5N1).

Целью настоящей работы явилась оценка профилактической и лечебной эффективности нового отечественного химиопрепарата Ингавирин® в отношении экспериментальной формы гриппозной инфекции у белых мышей, интраназально инфицированных вирусом гриппа А (H5N1).

## Материал и методы

**Вирус.** В работе использовали вирус гриппа, штамм А/курица/Курган/Россия/2/05 (H5N1), выделенный в октябре 2005 года специалистами филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России — ВЦ» из биопроб, доставленных из очага заболевания — Утятской птицефабрики Курганской области. Хранящийся в Специализированной коллекции филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России — ВЦ» возбудитель гриппа А, штамм А/курица/Курган/Россия/2/05 (H5N1), был охарактеризован с помощью биологических и молекулярно-биологических методов исследования, в том числе путём секвенирования специфических областей генома возбудителя [3, 4].

**Исследуемый препарат.** Ингавирин® производства ОАО «Валента Фарм», Россия.

**Препараты контроля.** Тамифлю® (осельтамивир) — производства фирмы Хоффманн — Ля Рош Лтд., Швейцария. Арбидол® — производства ЗАО «Мастерлек», Россия.

**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 9-суточных РКЭ (развивающиеся куриные эмбрионы).

Оценка противовирусной эффективности используемых лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с требованиями Фармакологического государственного комитета РФ [5]. Основными критериями оценки эффективности *in vivo* являлись:

- показатели защиты лабораторных животных от гибели;
- средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных в группе.

## Результаты и обсуждение

Оценку эффективности Ингавирина® в отношении вируса гриппа, штамм А/курица/Курган/2/05 (H5N1), проводили на белых мышах массой 10—12 г, инфицированных интраназально в дозе 10—15 ЛД<sub>50</sub>. В качестве инфицирующего препарата использовали аллантоисную жидкость инфицированных РКЭ с биологической активностью 9,0 lg ЭЛД<sub>50</sub>/мл, 5,0 lg ЛД<sub>50</sub>/мл и 6,5 lg ЦПД<sub>50</sub>/мл.

Изучение профилактической эффективности Ингавирина® в отношении экспериментальной формы гриппа, вызванной вирусом гриппа, штамм А/курица/Курган/Россия/02/05 (H5N1), свидетельствует о том, что эффективность препарата выявлена в дозе 5 мг/кг массы лабораторного животного (соответствует равноэквивалентной дозе для человека — 30 мг/сутки) (табл. 1). В среднем показатель защиты от гибели составил 46,7%, увеличение СПЖ — 2,9 суток.

В качестве референс-препаратов использовали Арбидол® и Тамифлю®. Арбидол® в дозе 30 мг/кг защищал от гибели 45% инфицированных белых мышей. Увеличение СПЖ составило 2,5 суток. Тамифлю® в дозе 13 мг/кг в среднем защищает от гибели 55% инфицированных животных. Удлинение СПЖ составило 3,6 суток.

Ингавирин® и Арбидол® оказывают сопоставимый защитный эффект при профилактической схеме введения препаратов, но при этом используемая доза Ингавирина® в 6 раз меньше, чем у Арбидола®.

Результаты изучения эффективности Ингавирина® при применении препарата по схеме экстренной профилактики свидетельствуют о том, что при пероральном использовании его эффективность выявлена в дозе 15 мг/кг массы лабораторного животного (табл. 2). В среднем защита от гибели составила 40,0%, увеличение СПЖ — 2,4 суток.

**Таблица 2. Эффективность Ингавирина® в отношении экспериментальной формы гриппа у белых мышей, интраназально инфицированных вирусом гриппа А (H5N1), при введении его по схеме экстренной профилактики (n=3)\***

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Схема применения препарата	Защита от гибели, %, $X_{срд.} \pm \sigma_x$	Удлинение средней продолжительности жизни, сут, $X_{срд.} \pm \sigma_x$
Ингавирин®	15,0	+1 ч, +24 ч,	40,0±0,0	2,4±0,1
Тамифлю®	25,0	+48 ч, +72 ч,	50,0±0,0	2,7±0,1
Арбидол®	135,0	+96 ч, +120 ч	25,0±5,0	1,4±0,3

**Таблица 3. Эффективность Ингавирина® в отношении экспериментальной формы гриппа у белых мышей, интраназально инфицированных вирусом гриппа А (H5N1), при введении его по лечебной схеме (n=3)\***

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Схема применения препарата	Защита от гибели, %, $X_{срд.} \pm \sigma_x$	Удлинение средней продолжительности жизни, сут, $X_{срд.} \pm \sigma_x$
Ингавирин®	15	+24 ч, +48 ч,	35,0±2,9	2,0±0,0
Арбидол®	135	+72 ч, +96 ч,	10,0±0,0	1,1±0,1
Тамифлю®	25	+120 ч	44,0±5,0	3,8±0,2

Арбидол® в дозе 135 мг/кг защищал от гибели 25% инфицированных белых мышей, увеличение показателя СПЖ — 1,4 суток. Защитная эффективность Тамифлю® в дозе 25 мг/кг составила в среднем 50,0%. При этом наблюдалось удлинение СПЖ на 2,7 суток. Следовательно, по схеме экстренной профилактики Ингавирин® не уступает и даже несколько превосходит по защитной активности препарат Арбидол®. Однако в сравнении с Тамифлю® он несколько уступает по протективной эффективности.

При пероральном использовании лечебная эффективность Ингавирина® выявлена в дозе 15 мг/кг массы лабораторного животного (табл. 3). В среднем защита от гибели составила 35,0%, увеличение СПЖ — 2,0 суток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2010\\_07\\_29/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_07_29/en/index.html)
2. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/ai\\_timeline/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/ai_timeline/en/index.html)
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 2006 г., г. Санкт-Петербург. Вестн Росс Военн-мед акад 2006; 1: 15: Приложение.

Арбидол® в дозе 135 мг/кг защищал от гибели 10% инфицированных белых мышей, увеличение показателя СПЖ — 1,1 суток. При применении Тамифлю® в дозе 25 мг/кг защитная эффективность составила в среднем 44%. При этом наблюдали удлинение СПЖ на 3,8 суток.

Полученные результаты профилактической и лечебной эффективности Ингавирина® в отношении вируса гриппа А (H5N1) согласуются с ранее полученными данными в отношении гриппа А (H3N2) [6, 7].

Таким образом, результаты противовирусной активности Ингавирина® в отношении вируса гриппа А (H5N1) свидетельствуют о возможности его использования в качестве лечебного и профилактического препарата выбора.

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. Матер. 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.: Минздрав РФ, 2005.
6. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). Антибиотики и химиотер 2008; 53: 7–8: 27–30.
7. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение профилактической эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). Там же 2008; 53: 11–12: 19–21.