

В. А. Маркин

Разработка методологии прогностически значимой оценки защитной эффективности противовирусных препаратов

Филиал ФГУ 48 Центральный НИИ Министерства обороны Российской Федерации – Вирусологический центр, Сергиев Посад

Представлен теоретический анализ проблемы определения перспективности испытываемых противовирусных неспецифических препаратов для решения задач биологической безопасности в отношении экзотических вирусных инфекций.

Сутью предлагаемой концепции оценки защитной эффективности является анализ результатов воздействия испытываемого препарата на патогенез экспериментальной инфекции по признаку купирования адекватно моделируемого на животных ведущего синдрома поражения человека. Изложенные подходы к критериям адекватности выбираемых видов животных целям испытаний по патогенетическим и фармакологическим показателям формируют в совокупности новую методологию оценки эффективности защитных препаратов.

Приведены основные требования к методике проведения испытаний.

Прогностическая значимость оценки защитной эффективности противовирусных препаратов для человека будет зависеть от степени приближения патогенетических особенностей и внешних проявлений заболеваний у животных выбранного вида к инфекции у человека.

В работе изложены также сравнительные характеристики течения лихорадки Эбола и венесуэльского энцефаломиелита лошадей у человека и несколько видов обезьян.

Ключевые слова: *вирусы, инфекция, патогенез, животные, моделирование, химиопрепараты, защита, эффективность, человек, прогноз*

Development of methodology for predictably significant evaluation of the protective efficacy of antiviral agents

V. A. Markin

Branch, Central Research Institute Forty-Eight, Ministry of Defense of the Russian Federation – Virology Center, Sergiyev Posad, Moscow Region

The paper provides a theoretical analysis for determining whether the antiviral nonspecific drugs being tested are promising to solve biosafety problems in the treatment of exotic viral infections.

The essence of the proposed concept of evaluation of protective effectiveness is to analyze the effect of a test drug on the pathogenesis of experimental infection from the fact that it is effective in adequately eliminating the animal-simulated leading syndrome of human disease. The given approaches to using adequacy criteria to select the species of animals meeting the goals of tests in terms of pathogenetic and pharmacological parameters determine a new methodology for evaluating the efficacy of protective agents. Basic requirements for a testing procedure are presented.

The prognostic value of evaluation of the protective efficacy of antiviral agents for man will depend on the approximation of the pathogenetic features and external manifestation of disease in the selected animal species to human infection.

The paper also covers the comparative characteristics of the course of Ebola fever and Venezuelan equine encephalomyelitis in man and some species of monkey.

Key words: *viruses, infection, pathogenesis, animals, simulation, chemopreparations, protection, man, prognosis*

Появление в разных зоогеографических регионах новых особо опасных возбудителей вирусных инфекций человека, а также периодическое возвращение ранее циркулировавших, но обладающих повышенной вирулентностью микроорганизмов ставят одной из важнейших задач здравоохранения разработку новых высокоэффективных лечебно-профилактических препаратов нового поколения. Несмотря на значительный прогресс в области противовирусной терапии [6], наша страна до сих пор не располагает в полной мере надежными высокоэффективными полиэтиотропными противовирусными средствами экстренной профилактики и лечения заболеваний, вызванных возбудителями экзотических (т. е. не эндемичных для России) особо опасных инфекций, в том числе приемлемыми

для практического решения задач защиты от биотерроризма [10, 16].

Актуальность проблемы достоверной оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении экзотических особо опасных возбудителей вирусной природы обусловлена неразработанностью теоретических позиций прогнозирования их защитной способности для людей лишь по данным лабораторных исследований на животных без соответствующей оценки в эпидемических очагах.

Целью данной статьи является теоретический анализ проблемы определения перспективности испытываемых противовирусных неспецифических препаратов для решения задач биологической безопасности в отношении экзотических особо опасных вирусных инфекций при условии невозможности прямого испы-

Контактная информация:

Маркин Владимир Александрович, д-р мед. наук, ст. науч. сотр.; e-mail: vmarkin72@gmail.com

тания лекарств в эпидочагах и соответственно поиска нового концептуального подхода к этому многоплановому научно-техническому направлению – разработке патогенетических и фармакологических принципов выбора вида лабораторных животных, определению критериев оценки препаратов и стандартизации некоторых приемов лабораторных испытаний для повышения достоверности их результатов.

К настоящему времени выработана методология изучения свойств противовирусных препаратов, состоящая из этапов скрининговых испытаний в культурах клеток и на мелких животных с последующими клиническими оценками безвредности на волонтерах и излечения больных людей в эпидочагах [17, 19, 24, 39]. Обоснованность данного подхода к выявлению эффективности противовирусных препаратов в отношении распространенных инфекций [5, 19] не вызывает сомнения.

Применительно к разработке в нашей стране средств защиты от экзотических возбудителей вирусной природы указанный поэтапный подход к заключительной оценке эффективности неприемлем в силу того, что исключены заключительный этап в эпидочаге и использование вместо этого волонтеров из-за смертельной опасности заболеваний. Следовательно, косвенная оценка эффективности противовирусных препаратов для людей в отношении подобных возбудителей требует разработки новых подходов к методологии заключительных испытаний, которая вместо клинико-эпидемиологической стадии должна основываться на моделировании заболевания человека. Для этого необходимо решить ряд методических вопросов, связанных с выбором условий проведения эксперимента, – обосновать вид животных, штаммов возбудителей, диапазон инфицирующих доз, оптимальное количество животных в опытной и контрольной группах и т. д.

Концепция методологии. Для экстраполяции лабораторных данных на человека как биологический вид одним из определяющих элементов является адекватность используемых моделей целям испытаний [5]. В основу концепции предлагаемого нового подхода к прогностически значимой оценке пригодности противовирусных препаратов для экстренной профилактики и лечения особо опасных экзотических инфекций может быть положена гипотеза о тождественности влияния препарата на инфекционный процесс в случае его однообразного развития у животных какого-либо вида и человека. Иначе говоря, предположить, что эффективность противовирусных препаратов будет одинаковой для различных видов животных, у которых патогенез данной инфекции сходен, и наоборот, существенные различия в патогенезе скажутся на эффективности лекарств. Второй компонент концепции – подбор видов животных также по фармакологическому критерию близости свойств исследуемого препарата у человека и будущей лабораторной модели. Сутью концепции оценки защитной эффективности является анализ результатов воздействия испытуемого препарата на патогенез экспериментальной инфекции по признаку купирования адекватно моделируемого на животных ведущего синдрома поражения человека.

Предлагаемые подходы к критериям адекватности выбираемых видов животных целям испытаний по

патогенетическим и фармакологическим показателям формируют в совокупности новый принцип оценки эффективности защитных препаратов по анализу результата воздействия лекарством на инфекционный процесс. В данной системе животные являются составной частью, элементом инфекционного процесса, традиционно рассматриваемого как комплекс хозяин–паразит [3, 4, 7, 8]. Степень аппроксимирования модели к естественному течению заболевания у человека определит и прогностическую значимость получаемых с ее помощью результатов. Близость фармакологических характеристик испытуемых препаратов у людей и выбранного адекватного вида животных существенно повысит обоснованность прогноза их защитной эффективности для человека по данным лабораторных испытаний.

Патогенетические принципы выбора вида животных. Проблема экстраполяции на человека экспериментальных данных, получаемых при использовании лабораторных животных частично решена в физиологии, радиологии и санитарной гигиене, где принцип подобия реализован на выборе моделей по морфофизиологическим и биохимическим характеристикам, поскольку воздействия химических или физических неблагоприятных факторов основываются на специфически единообразных для каждого патогена молекулярных механизмах [26]. Разработаны и математические модели экстраполяции равноэффективных доз [20, 22]. В то же время применительно к инфекционной патологии однозначная экстраполяция на человека лабораторных данных об эффективности превентивного или терапевтического действия химиопрепаратов до настоящего времени является весьма проблематичной.

Моделирование нелетальных инфекций людей целесообразно проводить на таких видах животных, у которых эти заболевания имеют сходный патогенез, заканчиваются выздоровлением и позволяют воспроизвести основные синдромы поражения человека. Совпадение основных звеньев патогенеза инфекции у человека и выбранного вида животного позволит моделировать и основные синдромы инфекции, степень влияния на которые испытуемого лекарства и будет косвенным критерием предполагаемой защитной эффективности препарата для человека.

Предлагаемый подход определяет и основной критерий эффективности оцениваемых противовирусных препаратов – купирование моделируемого главного синдрома поражения человека при нелетальной инфекции (геморрагический синдром, неврологический синдром и т. д.) или защиту от гибели при смертельных заболеваниях людей. Изложенный принцип заключительной стадии испытания определяет и основной критерий эффективности противовирусных препаратов – обеспечение защиты адекватных видов животных от моделируемого синдрома поражения человека.

При подборе видов животных для подобного сравнения целесообразно исходить из доступных характеристик патогенеза – вирусологических, клинических и патоморфологических проявлений инфекции, представляя в то же время, что наиболее объективными критериями были бы сведения о молекулярно-биологических механизмах развития патологических процессов. Предлагаемый подход к проведению ис-

Проявления геморрагической лихорадки Эбола и венесуэльского энцефаломиелиита лошадей у человека и обезьян (обобщение данных литературы [30–33, 35, 45, 47] и собственных исследований [3, 9, 10, 14])

Показатель		Геморрагическая лихорадка Эбола				Венесуэльский энцефаломиелит лошадей			
		проявления у человека	проявления у обезьян			проявления у человека	проявления у обезьян		
			павианы гамадрилы	зеленые мартышки	яванские макаки		павианы гамадрилы	зеленые мартышки	яванские макаки
Лихорадка	частота, %	96–100	100	100	20–30	100	85–95	75–85	75–85
	длительность, сут	5–11	2–4	5–10	1–2	3–7	2–5	6–8	1–3
	Летальность, %	66–100	100	50–70	100	< 1	0	0	0
Формы течения, %	легкие	1–1,5	0	0	0	6–12	0	60–80	100
	средние	3–8	0	30–50	0	50–70	40–70	20–40	0
	тяжелые	90–95	100	50–70	100	15–40	30–60	0	0
Кровотечения	частота, %	75–85	40–60	0	0	0	0	0	0
	длительность, сут	2–6	1–2	0	0	0	0	0	0
Сыпь	частота, %	45–50	100	0	0	0	0	0	0
	длительность, сут	14–30	1–2	0	0	0	0	0	0
	Количество неврологических симптомов на 1 случай болезни	< 1	0	0	0	≥ 2	2–3	≤ 1	0
	Поражение ЦНС, %	< 1	0	0	0	92–95	70–80	20–30	0
Возбуждение	частота, %	40–55	100	0	50	0	0	0	0
	длительность, сут	14–30	2–3	0	1–2	0	0	0	0
	Вирусемия, БОЕ/мл ⁻¹ , Ig	5–6	5–7	6–8	5–7	4–6	3–5	3–4	3–4
	Поражаемые органы	Печень, селезенка, сердце, почка (некрозы, кровоизлияния)	Печень, селезенка, почка (некрозы, кровоизлияния)	Печень, селезенка (некрозы)	Печень, селезенка (некрозы)	Повреждение сосудов головного мозга и селезенки	Повреждение лимфоидных органов и ЦНС	Повреждение лимфоидных органов	Повреждение лимфоидных органов
	Основной синдром поражения	Геморрагический	Геморрагический	Токсический	Токсический	Неврологический	Неврологический	Токсический	Токсический

пытаний защитных препаратов позволит повысить достоверность и точность прогноза их эффективности для человека и объективность его обоснованности.

Отметим, что особенности летальных и нелетальных проявлений одной и той же инфекции у животных разных видов состоят не столько в более манифестном проявлении каждого синдрома при первом типе инфекции, сколько в присоединении качественно других путей ее развития [4, 8]. В пределах же одного вида животных при изучении на индивидуальном уровне смертельных заболеваний нелетальное течение инфекции может быть рассмотрено как упрощенный, “ущербный” вариант летального развития [27, 29]. Следовательно, одна и та же инфекция у разных видов животных, развиваясь и заканчиваясь по-разному, соответственно имеет и существенные отличия в патогенезе.

При испытании противовирусных препаратов *in vivo* в отношении экзотических особо опасных инфекций (арена-, филовирусные и другие заболевания) довольно часто используют низших приматов. Использование обезьян рассматривают с позиций воспроизведения патогенеза и проявлений заболевания человека [1, 7, 24, 25, 34, 40].

Полученные нами данные [3, 8, 9] свидетельствуют о возможности прогноза защитной эффективности

противовирусных препаратов для одних биологических видов по результатам испытаний, полученным на других видах инфицированных животных в случае близости патогенеза инфекции. Это теоретическое положение, подтвержденное впоследствии экспериментально, обосновало возможность проведения прогностически значимой косвенной оценки защитной эффективности противовирусных препаратов для людей в отношении особо опасных экзотических инфекций по результатам экспериментальной оценки на соответствующих видах животных.

В качестве примера рассмотрим проявления геморрагической лихорадки Эбола и венесуэльского энцефаломиелиита лошадей (ВЭЛ) у человека и обезьян разного вида (см. таблицу). Обобщение данных доступной литературы [30–33, 35, 46, 47] и собственных [3, 7, 8, 11, 12] позволило по клиническим (внешнее проявление), вирусологическим и патоморфологическим критериям (элементы патогенеза) у обезьян установить, что как вышеуказанная геморрагическая лихорадка, так и энцефалит по-разному воспроизводятся у нескольких видов низших приматов. В обоих случаях павианы гамадрилы более приемлемы в качестве модели этих заболеваний человека, нежели зеленые мартышки или яванские макаки. Одновременно отметим, что данные материалы имеют лишь от-

носительную ценность, поскольку в литературе, как правило, отсутствуют сведения об использованных штаммах, инфицирующих дозах и других особенностях исследования заболеваний на обезьянах.

Патогенетические принципы выбора вида лабораторных животных для испытания противовирусных препаратов на эффективность апробированы нами при некоторых экзотических инфекциях [1, 3, 7–9, 12].

Критерии эффективности препаратов можно разделить на 2 группы – основные и вспомогательные. В качестве основного критерия защитного действия целесообразно принять, как отмечено выше, купирование моделируемого ведущего поражения человека при нелетальной инфекции (геморрагический синдром, неврологический синдром и т. д.) или защиту от гибели при смертельных заболеваниях. Вспомогательными критериями противовирусного действия препаратов могут быть вирусологические (степень влияния на динамику вирусемии и ее уровень), иммунологические (изменение динамики появления и уровня антител), клинические (удлинение инкубационного периода, уменьшение длительности лихорадки и т. д.), а также другие критерии, объективно подтверждающие противовирусное действие препарата как материальную основу его защитной эффективности.

Виды животных, на которых можно воспроизвести основные синдромы заболевания человека при определенных соответствиях в патогенезе инфекции, будут отвечать основному критерию адекватности. В то же время даже адекватные по критерию моделируемости синдромов виды животных не дадут возможность воспроизвести инфекцию, полностью репрезентативную для заболевания человека, поскольку ни одна модель не может быть идентична моделируемому объекту, различия между ними всегда будут объективно существовать. Задачи, стоящие перед исследователем, – выяснение степени соответствия предмета изучения модели или различия между ними, а также максимальное аппроксимирование модели.

Фармакологические критерии адекватности. Фармакологические особенности проявления действия веществ в различных биологических системах важны для оценки объективности прогнозирования защитной эффективности препаратов для людей по данным, полученным на лабораторных животных [38]. Методология традиционных подходов к оценке противовирусных препаратов построена, как правило, лишь на анализе взаимоотношений в системе макроорганизм–микроорганизм [5, 19] и не учитывает возможную вариабельность воздействия на эффект особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата у равных видов животных [18, 22, 42].

Оценка близости путей метаболизма изучаемого препарата в организме человека и животных, соответствия распределения его по системам и органам, уровней метаболизма и экскреции, вызываемых фармакологических эффектов и фармакодинамики составляет сущность фармакологических критериев адекватности выбираемого вида культур клеток (скрининговая оценка) или животных.

Целесообразность такого подхода можно проиллюстрировать некоторыми примерами. Рядом авторов при скрининговых исследованиях отмечено существенное влияние выбора культур клеток на получаемые результаты оценки химиопрепаратов. Так,

аналоги тимидина более эффективны при испытании на культурах клеток человека, чем на зеленых мартышках или морских свинках, поскольку у последних уровень внутриклеточного тимидина достаточно высок [36]. Результаты испытаний нуклеотидных аналогов на культурах клеток Vero и HeLa коррелировали с уровнем внутриклеточной аденозинкиназы в избранных тест-системах [45]. Известны и другие примеры влияния особенностей культур клеток на результаты скрининговых испытаний [41].

Особое значение имеет выбор культур клеток при скрининговом испытании эффективности интерферонов. Известно, что противовирусное действие интерферонов максимально проявляется в культурах клеток гомологичного происхождения либо от достаточно близких биологических видов животных. Так, человеческий интерферон почти равноэффективен в культурах клеток человека (клетки амниона) и клетках почки зеленой мартышки [44]. При оценке интерферона на клетках достаточно отдаленных биологических видов в некоторых случаях (интерферон человека, клетки свиньи) выявляли цитоцидное действие, в других же случаях интерферон оказывал выраженное защитное действие [20, 48]. Существенное значение имеет тот факт, что влияние происхождения используемой тестирующей системы клеток (от человека или обезьян) на противовирусную активность человеческого и обезьяньего интерферонов не обнаружено.

Показатели метаболизма и других фармакокинетических характеристик химиопрепарата видарабина у человека наиболее близко можно воспроизвести лишь на собаках; эти же препараты, оцененные на мелких лабораторных животных и обезьянах, не соответствуют фармакологическим показателям, определяемым у людей [27]. Соответственно оценку токсического и противовирусного действия видарабина (для прогнозирования эффективности препарата для человека) целесообразнее проводить на собаках. Индуктор интерферона тилорон, первоначально оцененный по противовирусной эффективности в отношении ВЭЛ на белых мышах и показавший высокую защитную эффективность, вызывал слабое образование интерферона у людей, т. е. имел различную фармакодинамику у этих биологических видов [15]. В противоположность этому показатели фармакодинамики и фармакокинетики рибаварина (виразола) у обезьян и людей практически совпадают [28, 43].

Стандартизация исследований. Прогностически значимая оценка эффективности противовирусных лекарств требует разработки методических вопросов соответствующего обеспечения стандартизации проведения испытаний и получения достоверных результатов. К числу важнейших из них относятся выбор штаммов возбудителей, обоснование условий их поддержания в лаборатории и приготовления инфицирующих материалов без изменения их основных патогенных свойств [13, 14], обоснование выбора диапазона инфицирующих доз, дозировки испытуемых препаратов, оптимального количества животных для проведения оценки и др.

Выбор тестирующих штаммов вирусов. При испытании защитных препаратов в лабораториях используют, как правило, различные штаммы возбудителей от наиболее часто применяемых авирулентных до высоковирулентных. Однако экспериментально

показано, что выявляемая эффективность противовирусных препаратов значительно выше при испытании с авирулентными штаммами вирусов, чем с вирулентными [37, 41]. Эти и другие данные о повышенной эффективности противовирусных препаратов в отношении малоавирулентных и авирулентных штаммов возбудителей определяют основные требования к инфицирующим препаратам, предназначенным для заключительной оценки эффективности средств, разрабатываемых для защиты от экзотических особо опасных инфекций. Наиболее важные из этих требований следующие: тестирующие возбудители, особенно в стадии испытания на адекватных животных, целесообразно представлять наиболее вирулентными для человека штаммами из изученных эпидочагов, штаммы при поддержании в лабораторных условиях должны сохранять свои патогенные свойства [16].

Выбор количественных параметров испытаний. Количество животных. Одним из факторов, определяющих уровень достоверности получаемых результатов, является представительность опытной и контрольной групп животных: возрастание количества животных в группах увеличивает достоверность прогноза. Однако использование в качестве адекватных видов животных, например, нечеловекообразных приматов существенно ограничивает количество животных в эксперименте в связи с их высокой стоимостью и затрудненной доступностью.

Анализ наших многолетних исследований эффективности противовирусного действия препаратов в отношении особо опасных инфекций позволил установить минимально допустимое количество животных в опытной и контрольной группах при заключительных испытаниях: достоверно защитное действие можно выявлять с вероятностью 99%, рекомендованной [2] для ответственных практически значимых исследований, если количество животных в указанных группах будет не менее 8.

Инфицирующая доза при испытании должна обеспечивать такую частоту поражения (долю пораженных из числа инфицированных) по моделируемому эффекту в группе, которая численно несколько превосходит бы нормативный показатель минимального уровня защиты, предусмотренный [24] для той или иной группы лечебно-профилактических препаратов. Соответственно при планировании эксперимента необходимо избрать такую оптимальную инфицирующую дозу, которая вызовет у животных в группе сравнения (контрольной) частоту реакции, достоверно превышающую показатель нормативного уровня защиты. С другой стороны, заражающая доза не должна быть и чрезвычайно большой, поскольку при введении таких доз вируса заболевание развивается более стремительно, некоторые фазы патогенеза инфекции могут резко сократиться и даже видоизмениться, вследствие чего процесс в целом не будет адекватен моделируемому заболеванию человека. Чрезвычайно большие дозы вируса приведут к резкой генерализации процесса, что скажется в “отставании” подготовки иммунной системы к фазе разгара заболевания [23]. Имеются сообщения об использовании при испытаниях препаратов чрезвычайно высоких доз возбудителя, существенно превышающих реальные в очагах [27, 28, 33, 40, 43]. Зависимость степени проявления инфекционного процесса от дозы возбудителя

носит сложный характер и описывается S-образной кумулятивной кривой с прямолинейным участком [2, 19]. При незначительных и очень больших инфицирующих дозах эта зависимость не выявляется, т. е. “управление” эффектом заражения (воспроизводимое получение необходимой частоты эффекта в группе животных) малодостижимо. Соответственно величину инфицирующей дозы в эксперименте необходимо планировать так, чтобы она “находилась” на прямолинейном участке кумулятивной кривой доза–эффект, отражающей процесс применительно к выбранному виду животного и возбудителя.

Исходя из вышеизложенного, методологию заключительной прогностически значимой оценки на животных защитной эффективности противовирусных препаратов для людей в отношении особо опасных экзотических инфекций целесообразно основывать на следующих положениях:

- основной критерий эффективности – воздействие на патогенез инфекции по признаку купирования у зараженных животных адекватно модулируемого ведущего синдрома заболевания человека; существенным для достоверности прогноза является близость фармакокинетики и фармакодинамики испытуемых лекарств у выбранного вида животных и человека;

- для заключительной лабораторной оценки эффективности в качестве тестирующих целесообразно использовать наиболее вирулентные штаммы возбудителей, условия поддержания которых обеспечивают сохранение их исходных биологических свойств;

- желательным, чтобы величина инфицирующей дозы при тестировании вызывала такую частоту поражения в контрольной группе животных по моделируемому эффекту, которая превышает нормативный для испытуемого препарата уровень защиты; уровень дозы при этом должен находиться на прямолинейном участке кумулятивной кривой доза–эффект, характерной для данного возбудителя при инфицировании выбранного вида животных;

- при оценке противовирусных препаратов необходима стандартизация всех условий проведения исследований; количество животных в опытных группах должно быть не меньше 8;

- в качестве вспомогательных критериев эффективности, объективно подтверждающих противовирусное действие испытуемых препаратов, целесообразно использовать оценку влияния на наиболее характерные для данной нозологии вирусологические, иммунологические, клинические и другие проявления инфекционного процесса у животных опытных групп в сравнении с контрольными.

Предложенная методология оценки защитной эффективности противовирусных препаратов основывается на объективной научно обоснованной платформе и может дать достоверную прогностически значимую характеристику лекарства для человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адекватность экспериментальных моделей при испытании противовирусных препаратов (редакционная заметка) // *Вопр. вирусол.* – 1988. – № 6. – С. 767–768.
2. *Ашмарин И. П., Воробьев А. А.* Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Л., 1962.
3. *Борисевич И. В., Михайлов В. В., Махлай А. А.* и др. Патогенетические принципы специфической профилактики и лечения особо опасных вирусных геморрагических лихорадок // *Патогене-*

- тические основы лечения острых инфекционных заболеваний. – М., 1999. – С. 236–244.
4. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека. – М., 1969.
 5. Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения / РД 42-28-8-89. – М., 1989.
 6. *Лукин Е. П., Хамитов Р. А.* К 100-летию химиотерапии и химиопрофилактики инфекционных болезней. Противовирусные препараты // Мед. акад. журн. – 2006. – № 4. – С. 104–120.
 7. *Маркин В. А., Михайлов В. В., Фирсова И. В.* и др. Разработка принципов экстренной профилактики и лечения лихорабки Эбола // Вопр. вирусол. – 1997. – № 1. – С. 31–34.
 8. *Маркин В. А., Борисевич И. В., Махлай А. А.* Особенности патогенеза вирусных особо опасных геморрагических лихорадок // Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний. – М., 1999. – С. 228–236.
 9. *Маркин В. А.* Некоторые аспекты этиотропной неспецифической экстренной профилактики и лечения особо опасных вирусных геморрагических лихорадок // Проблемы особо опасных инфекций. – Саратов, 2000. – С. 163–173.
 10. *Маркин В. А.* Неспецифические противовирусные препараты: надежды и реалии // Воен.-мед. журн. – 2000. – № 8. – С. 51–61.
 11. *Маркин В. А., Марков В. И.* Вирусные геморрагические лихорадки – эволюция эпидемического потенциала // Журн. микробиол. – 2002. – № 1. – С. 91–98.
 12. *Маркин В. А., Борисевич И. В., Фирсова И. В.* и др. Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и Боливийская) // Вопр. вирусол. – 2006. – № 5. – С. 8–16.
 13. *Маркин В. А.* Коллекции патогенных вирусов в решении общепатогенетических проблем // Журн. микробиол. – 2007. – № 6. – С. 84–93.
 14. *Маркин В. А.* Методология коллекционирования патогенов // Вопр. вирусол. – 2010. – № 5. – С. 4–9.
 15. *Огарков В. И., Лапина Г. Ф.* Фармакокинетика интерферонов // Антибиот. мед. биотехнол. – 1986. – № 9. – С. 712–715.
 16. *Онищенко Г. Г.* Инфекционные болезни – важнейший фактор биопередачи // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2003. – № 3. – С. 4–16.
 17. *Пищеничов В. А.* Теоретические и методические аспекты изучения противовирусных препаратов // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М., 1989. – С. 35–36.
 18. *Пищеничов В. А.* Элементы системного подхода при изучении и применении противовирусных препаратов // Вопр. вирусол. – 1989. – № 2. – С. 139–145.
 19. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005.
 20. Стандартизация интерферонов. – Женева, ВОЗ, 1987.
 21. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. – М., 1984.
 22. Фармакокинетические подходы к оптимизации антибиотикотерапии // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства. Т. 17. – М., 1989.
 23. *Череев А. И., Ковальчук Л. В.* Клеточные и молекулярные аспекты иммунных процессов // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Иммунология. Т. 19. – М., 1989.
 24. *Чижов Н. П., Еришов Ф. И., Индулен М. К.* Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций. – Рига, 1988.
 25. *Шевцова З. В., Лапин Б. А.* Сравнительный аспект изучения вирусных инфекций обезьян и человека // Вестн. АМН СССР. – 1987. – № 10. – С. 70–74.
 26. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы подходы, обоснование методов и их использование в физиологии и радиобиологии / Даренская Н. Г., Ушаков И. Б., Иванов И. В. и др. – М., 2004.
 27. Antiviral agents and viral diseases of man / Ed. G. S. Galasso. – New York, 1984.
 28. Clinical application of ribavirin. – Orlando, 1984.
 29. Concepts in viral pathogenesis / Eds A. L. Notcins, M. B. A. Oldstone. – New York, 1984.
 30. *De LaMonte C. F., Castro E., Bonilla N. J.* et al. The systemic pathology of VEE virus infection in humans // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1985. – Vol. 34. – P. 194–202.
 31. Ebola virus infection on other haemorrhagic fevers / Ed. S. R. Pattyn. – Antwerp, 1977.
 32. Ebola virus haemorrhagic fever / Ed. I. R. Pattyn. – Amsterdam, 1978.
 33. Ebola virus research. – Antwerp, 1996.
 34. *Gerone P. J., Soine K. F.* Virus disease models in nonhuman primates for testing antiviral substances. – Tulane, 1986. – P. 28–35.
 35. *Gleiser C. A., Gachenour W. S., Berge T. O.* The comparative pathology of experimental VEE infection in different animal hosts // J. Infect. Dis. – 1962. – Vol. 110. – P. 80–97.
 36. *Harmenberg J., Stenberg K.* Antiviral activities of guanosine analogs in guinea pig embryonic fibroblasts // Antimicrob. Agents Chemother. – 1988. – Vol. 32. – P. 1533–1536.
 37. *Jahrling P. B., Navarro Z., Sherer W. F.* Interferon induction sensitivity as correlates of virulence of VEE virus for hamsters // Arch. Virol. – 1976. – Vol. 51. – P. 23–35.
 38. *Jahrling P. B., Peters C. I.* Passive antibody therapy of Lassa fever in Cynomolgus monkeys: Impotence of neutralizing antibody and Lassa virus strain // Infect. and Immunol. – 1984. – Vol. 44. – P. 528–533.
 39. *Jahrling P. B., Geislert T. W., Geislert J. B.* et al. Evaluation of immune globulin and recombinant interferon-alpha2b for treatment of experimental Ebola virus infection // J. Infect. Dis. – 1999. – Suppl. 1. – P. 224–234.
 40. *McCormick.* Antiviral therapy of highly pathogenic diseases. – Geneva: WHO, 1987.
 41. *Peters C. I., Reynolds J. A., Slone T. W.* et al. Prophylaxis of Rift valley fever with antiviral drugs, immune serum, interferon inducer, and a macrophage activator // Antiviral Res. – 1986. – Vol. 6. – P. 285–297.
 42. *Prusoff W. H., Otto M. J.* Problems of pharmacology and pharmacokinetics of antivirals // Problems of antiviral therapy. – London, 1983. – P. 125–141.
 43. Ribavirin: a broad spectrum antiviral agent. – New York, 1980.
 44. *Samuel C. E., Farris D. A.* Mechanism of interferon action. Species specificity of interferon and the interferon-mediated inhibitor of translation from mouse, monkey and human cells // Virology. – 1977. – Vol. 77. – P. 556–565.
 45. *Smee D. F., McKernan P. A., Nord L. D.* et al. Novel pyrasolo/3,4-D/ pyrimidine nucleoside analog with broad-spectrum antiviral activity // Antimicrob. Agents Chemother. – 1987. – Vol. 31. – P. 1535–1542.
 46. Symposium on Marburg and Ebola viruses. – Marburg, 2000.
 47. Venezuelan encephalitis. – New York, 1972.
 48. *Werneke J., Pastor P. P., Broeke C. W.* et al. Bacterially produced interferon as an antiviral in the bovine species // Antiviral Res. – 1983. – Vol. 4. – P. 185–188.

Поступила 10.11.10