

В. В. Зарубаев<sup>1</sup>, А. В. Гаршинина<sup>1</sup>, Н. А. Калинина<sup>1</sup>, С. В. Беляевская<sup>1</sup>, В. Е. Небольсин<sup>2</sup>, О. И. Киселев<sup>1</sup>,  
Д. В. Рейхарт<sup>3</sup>

## Лечение экспериментальной парагриппозной пневмонии у сирийских хомяков при помощи Ингавирина®

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ОАО «ВалентаФарм», Москва;  
<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Вирусы парагриппа вызывают поражения верхних дыхательных путей у лиц всех возрастных групп, при этом наибольшая тяжесть заболевания отмечена у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет. Разработка препаратов для лечения парагриппа является актуальной задачей. В настоящем исследовании изучена противовирусная активность Ингавирина® (2-(имидазол-4-ил)этанамида пентандиовой-1,5 кислоты) на модели парагриппозной инфекции у сирийских хомяков. Показано, что Ингавирин® приводит к ограничению инфекционного процесса в ткани легких животных. Это ограничение проявлялось снижением инфекционного титра вируса парагриппа в легочной ткани, степени отека легких и клеточной инфильтрации ткани, а также уменьшением вирусспецифического поражения клеток бронхиального эпителия. В опытах *in vitro* показана способность Ингавирина® снижать инфекционную активность вирусного потомства. Полученные данные позволяют рассматривать Ингавирин® как перспективный противовирусный препарат, активный в отношении парагриппозной инфекции *in vivo*.

Ключевые слова: парагрипп, вирус парагриппа, сирийские хомяки, Ингавирин®

### Ingavirin treatment of experimental parainfluenza pneumonia in Syrian hamsters

V. V. Zarubaev<sup>1</sup>, A. V. Garshinina<sup>1</sup>, N. A. Kalinina<sup>1</sup>, S. V. Belyaevskaya<sup>1</sup>, V. E. Nebolsin<sup>2</sup>, O. I. Kiselev<sup>1</sup>,  
D. V. Reikhart<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Influenza, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg;  
<sup>2</sup>OAO Valenta Pharm, Moscow; <sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Parainfluenza viruses affect the upper respiratory tract in all age group patients, in children aged 6 months to 3 years in particular. The most urgent task is to design drugs to treat parainfluenza. This investigation studied the antiviral activity of Ingavirin® (2-(imidazole-4-yl) ethanamide of pentandioic-1,5 acid) on a model of parainfluenza infection in Syrian hamsters. The drug was shown to restrict the infectious process in animal lung tissue. This restriction manifested itself as reductions in the infectious titer of parainfluenza virus in the lung tissue, in the degree of pulmonary edema and tissue cell infiltration, and in virus-specific lesion of bronchial epithelial cells. The *in vitro* experiments demonstrated the ability of Ingavirin® to diminish the infective activity of viral descendants. The finding allows one to consider Ingavirin® to be a promising antiviral agent that is active against parainfluenza infection *in vivo*.

Key words: parainfluenza, parainfluenza virus, Syrian hamsters, Ingavirin®, antiviral agents, animal models

Респираторные вирусные инфекции человека занимают ведущее место в инфекционной патологии, несмотря на очевидные успехи в области вакцинации, химиопрофилактики и химиотерапии. Значительную долю респираторных инфекций, помимо гриппа, составляют заболевания, вызванные вирусами других семейств – корона-, адено- и парамиксовирусами (респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа), а также метапневмовирусами и бокавирусами, роль которых в развитии поражений респираторного тракта определена недавно [14].

Выделяют 4 серотипа, вирусов парагриппа, вызывающих поражения верхних дыхательных путей у лиц всех возрастных групп, при этом наибольшая тяжесть заболевания отмечается у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет [12]. Обычно подъем заболеваемости приходится на октябрь–декабрь. Нозологические формы парагриппозной инфекции со стороны респираторного тракта включают ларинготрахеобронхиты, бронхолиты и пневмонии. Иногда вирусы парагриппа обуславливают развитие острого респираторного дистресс-синдрома, миокардита, цистического фиброза, гепатита и ряда неврологических заболеваний,

таких как рассеянный склероз и подострый склерозирующий панэнцефалит [12].

Выбор препаратов для лечения парагриппозной инфекции весьма скуден. В то же время разработка этиотропных препаратов, как специфических в отношении вируса парагриппа, так и обладающих широким спектром противовирусной активности, является актуальной задачей как медицинской науки, так и практического здравоохранения, особенно с учетом той опасности, которую представляют эти вирусы для пациентов с иммунодефицитами – реципиентов костного мозга и донорских органов, ВИЧ-инфицированных, пациентов, проходящих курс химио- и лучевой терапии при лечении онкологических заболеваний и т. п. Основным противовирусным средством сегодня является рибавирин, активный в отношении многих РНК-геномных вирусов человека.

Рибавирин, представляющий собой аналог нуклеозидов, несмотря на низкую токсичность в опытах *in vitro*, приводит к анемии и угнетению кроветворения [10]. Препараты интерферона и его индукторы эффективны исключительно при профилактическом применении и не могут считаться основным средством

Контактная информация:

Зарубаев Владимир Викторович, канд. биол. наук, зав. лаб.; e-mail: zarubaev@influenza.spb.ru

терапии при тяжелых случаях инфекции. Более того, вирусы парагриппа способны подавлять интерферониндуцированную передачу сигнала, приводящую к развитию противовирусного ответа [15], поэтому они устойчивы к действию интерферона и его индукторов. В то же время сочетанная иммуностимуляция и коррекция воспалительных процессов препаратами стероидов эффективны на модели парагриппозной инфекции у животных [13].

Таким образом, проблема поиска и разработки новых эффективных и безопасных противовирусных препаратов широкого спектра действия по-прежнему является весьма актуальной. Ранее была изучена активность препарата Ингавирин® (2-(имидазол-4-ил)этанамид пентандиовой-1,5 кислоты) в отношении вируса гриппа. Ингавирин® является низкомолекулярным аналогом эндогенного пептидоамина, выделенного из морского моллюска *Aplysia californica*. В опытах как *in vitro* [6], так и *in vivo* на модели гриппозной инфекции [5] было показано, что препарат способен ограничивать репликацию вируса в культуре клеток, а также обладает высокой протективной активностью при экспериментальном гриппе у мышей [1]. Кроме того, в опытах *in vitro* и *in vivo* была показана эффективность Ингавирина® в отношении аденовируса человека [3, 4, 7], а также вируса парагриппа в культуре клеток [2]. В качестве продолжения ранее проведенных экспериментов мы определили цель настоящего исследования – оценка противовирусных свойств Ингавирина® в отношении вируса парагриппа на модели вирусной пневмонии у животных.

#### Материалы и методы

**Препараты.** В работе использовали препарат Ингавирин® производства ОАО «ВалентаФарм». Аликваты препарата разводили в среде Игла MEM для клеточных культур («БиолоТ», Санкт-Петербург, кат.# 1.3.3). Из полученного раствора были приготовлены необходимые разведения на среде MEM для экспериментов на животных.

В качестве референс-препарата использовали рибавирин (виразол, «ICN Pharmaceuticals», США).

Исследуемые препараты вводили животным перорально через желудочный зонд в объеме 0,2 мл по лечебной схеме (1 раз в сутки в течение 3 или 5 дней начиная с 1-х суток после инфицирования животных).

Исходя из ранее полученных результатов [1], использовали следующие дозы препаратов: Ингавирин® – 30, 30/15 и 45 мг/кг (при дозировке 30/15 мг/кг животные получали 2 порции препарата из расчета 30 мг/кг, затем – 3 порции из расчета 15 мг/кг), рибавирин – 50 мг/кг. В качестве плацебо животным контрольной группы вводили физиологический фосфатный буфер. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы.

**Вирусы.** В работе был использован вирус парагриппа человека типа 3 (штамм НА1) из коллекции вирусных штаммов НИИ гриппа РАМН. Вирус пассировали в клетках Нер-2 при 36°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

**Животные.** Новорожденных сирийских хомячков, полученных от половозрелых родителей, содержали на стандартном рационе в регламентированных условиях вивария НИИ гриппа РАМН до достижения ими массы тела 60–80 г. Подбор животных в группы опыта проводили методом случайной выборки.

**Экспериментальная парагриппозная инфекция.** Вирус вводили животным интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 50 мкл в дозе 10<sup>4</sup> ТЦИД<sub>50</sub>. В каждую группу наблюдения включали 10–14 хомячков. На 3-и и 7-е сутки после заражения животных из каждой группы умерщвляли, вскрывали и изолировали легкие. Органы, полученные на 3-и сутки, использовали для выделения вируса (замораживали и хранили при -20°C до постановки соответствующих экспериментов), полученные на 7-е сутки – фиксировали 10% забуференным формалином и использовали для гистологического анализа (см. ниже).

**Титрование вируса в легочной ткани.** Для определения инфекционного титра вируса парагриппа в органах животных легкие, извлеченные на 3-и сутки после инфицирования, гомогенизировали в 10-кратном объеме стерильного физиологического фосфатного буфера и готовили из гомогенатов серию 10-кратных разведений на том же буфере. При определении титра вируса использовали культуру клеток МА-104, выращенных на 96-луночных панелях на среде MEM. Клетки заражали серийными 10-кратными разведениями гомогенатов от 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-5</sup> и инкубировали в термостате в течение 72 ч. По окончании срока инкубации клетки промывали 2 раза нейтральным фосфатным буфером, фиксировали в течение 10 мин при 4°C 80% ацетоном, промывали 5 мин дистиллированной водой и высушивали на воздухе.

Первичные типоспецифические антитела против вируса парагриппа типа 3 (ООО «ППДП», Санкт-Петербург) растворяли в фосфатном буфере с добавлением 5% обезжиренного сухого молока (для блокирования сайтов неспецифического связывания антител с белковыми детерминантами) до концентрации 5 мкг/мл и инкубировали с фиксированными клетками в течение 1 ч при 37°C (0,1 мл на лунку). Клетки промывали 3 раза по 0,1 мл на лунку фосфатного буфера и инкубировали с раствором антимиошиного иммуноглобулина, меченного пероксидазой («Sigma», Cat.# A2304), в разведении 1:10 000 (0,1 мл на лунку) в течение 1 ч при 37°C. Несвязавшиеся антитела отмывали 3 раза по 0,1 мл на лунку фосфатного буфера и проводили цветную реакцию с раствором 3,3,5,5-тетраметилбензидина с добавлением 0,03% перекиси водорода в ацетатном буфере при pH 5,0 (0,1 мл на лунку). Реакцию останавливали 2N серной кислотой (0,1 мл на лунку) и измеряли оптическую плотность в ячейках при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере Victor 1420 («Wallac», Финляндия). Реакцию считали положительной, если оптическая плотность в ячейках в 2 раза и более превышала фоновые значения для интактных клеток (такую дозу вируса принимали за 50% экспериментальную инфекционную дозу, ЭИД<sub>50</sub>). За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму наибольшего разведения вируса, способного вызвать положительную реакцию в лунке, и выражали в логарифмах 50% ЭИД (lg ЭИД<sub>50</sub>).

О вирусингибирующем действии соединений судили по снижению титра вируса в присутствии препаратов по сравнению с соответствующими контрольными лунками без препаратов.

**Гистологический анализ.** Для морфологического исследования органы фиксировали 10% формалином на фосфатном буфере, отмывали в проточной воде в

Таблица 1

**Инфекционная активность вируса парагриппа типа 3 в ткани легких сирийских хомяков на 3-и сутки после инфицирования в условиях применения химиопрепаратов**

Препарат	Инфекционный титр вируса, Ig ЭИД <sub>50</sub> /20 мг ткани	p (KB)
Ингавирин, 30 мг/кг	3,2 ± 0,2	0,018
Ингавирин 30/15 мг/кг	2,7 ± 0,3	0,016
Рибавирин 50 мг/кг	2,3 ± 0,3	0,001
Контроль вируса	3,8 ± 0,2	1,000

течение ночи, дегидратировали в этаноле нарастающей концентрации, проводили через хлороформ, заливали в парафин и готовили из полученных блоков срезы толщиной 4 мкм. Срезы освобождали от парафина ксилолом, регидратировали в этаноле убывающей концентрации, окрашивали гематоксилином и эозином, дифференцировали в подкисленном спирте, окончательно обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации, проводили через 2 смены ксилола и заключали в бальзам. Полученные препараты исследовали под световым микроскопом Leica DM1000. Качественно оценивали интенсивность и клеточный состав воспалительного инфильтрата в очагах пневмонии, а также степень дегенеративных и пролиферативных процессов в ткани легких.

Проявления бронхоолита и отека легких в стадии острой гриппозной инфекции оценивали полуколичественно при ув. 20 × объектива по следующим критериям: 0 – клетки занимают от 0 до 25% поля зрения (что характерно для структуры интактных легких), 1 – 25–50% (умеренный отек), 2 – 50–75% (выраженный отек), 3 – 75–100% (тотальный отек легких). В каждой группе опыта просматривали по 10–20 полей зрения.

*Статистическая обработка данных.* Статистическую обработку результатов (расчет средних значений и стандартных отклонений) проводили при помощи программы Microsoft Excel. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Значимыми считали различия между группами, если значение *p* не превышало 0,05.

### Результаты и обсуждение

*Влияние Ингавирина® на репродукцию вируса парагриппа в респираторном тракте животных.* В ходе опыта по определению протекторной активности Ингавирина® у животных не была отмечена неспецифическая смертность в контрольной группе интактных животных.

На первом этапе исследования изучали влияние Ингавирина® на репликативную активность вируса парагриппа типа 3 в ткани легких инфицированных животных. С этой целью из легких животных на 3-и сутки после заражения были приготовлены гомогенаты, в которых затем определяли инфекционный титр вируса в культуре клеток. Данные об уровне репликации модельного вируса парагриппа в организме животных приведены в табл. 1 и на рис. 1.

Как видно из приведенных результатов, модельный вирус размножался в легочной ткани животных до титров 3,8 Ig ЭИД<sub>50</sub>/20 мг

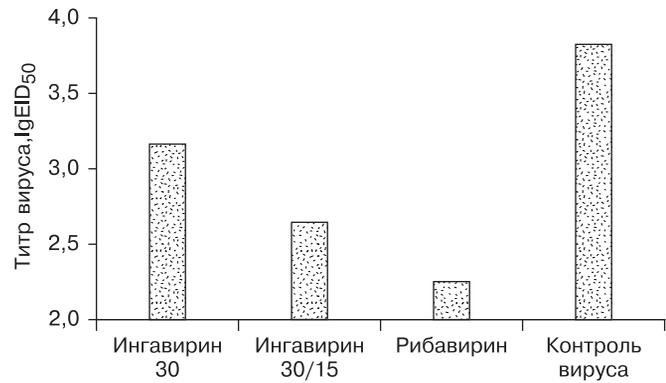


Рис. 1. Инфекционная активность вируса парагриппа типа 3 в ткани легких сирийских хомяков на 3-и сутки после инфицирования в условиях применения химиопрепаратов (в мг/кг).

ткани. Как Ингавирин®, так и препарат сравнения рибавирин достоверно снижали инфекционные титры вируса в ткани легких. Наибольшую активность Ингавирин® проявил в дозах 30/15 мг/кг, при этом его активность была сопоставима с активностью рибавирина.

*Влияние Ингавирина® на морфогенез экспериментальной парагриппозной инфекции у сирийских хомяков.* На следующем этапе исследований были изучены особенности морфогенеза парагриппозной инфекции в организме животных в условиях применения Ингавирина®.

В легких интактных животных не обнаружены макроскопические признаки воспаления. Крупные бронхи были выстланы однослойным эпителием, клетки его выглядели интактными – в них отсутствовали признаки вакуолизации, конденсации или фрагментации ядер, а также внутриядерные или цитоплазматические включения. В просветах бронхов не отмечали экссудат и клеточный детрит, характерные для деструктивных процессов в ткани. Респираторные отделы выглядели воздушными, альвеолярные стенки не были утолщены, из клеток инфильтрата в легочной паренхиме обнаружены отдельные альвеолярные ма-

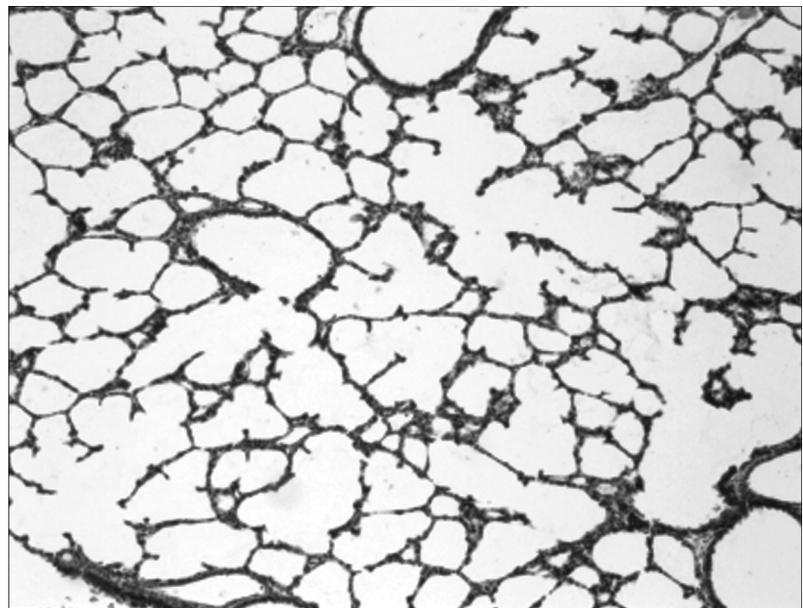


Рис. 2. Проводящие и респираторные отделы легких интактных сирийских хомяков.

Окраска гематоксилином и эозином. ×240.

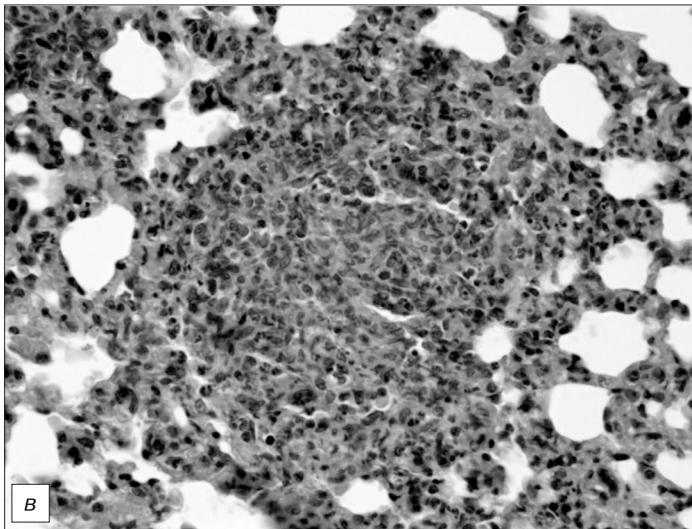
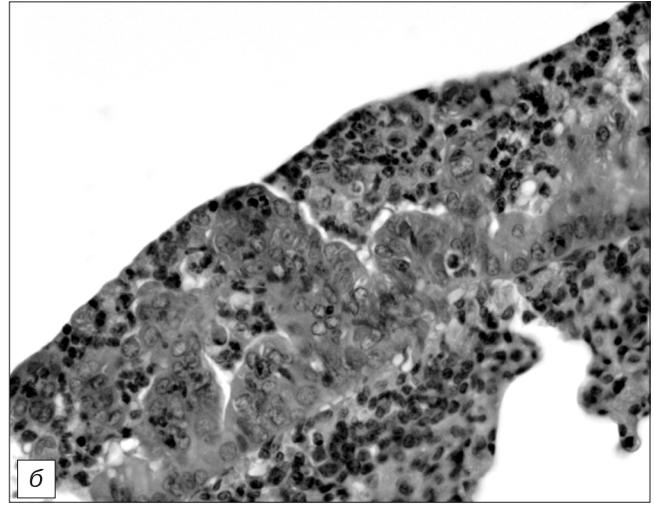
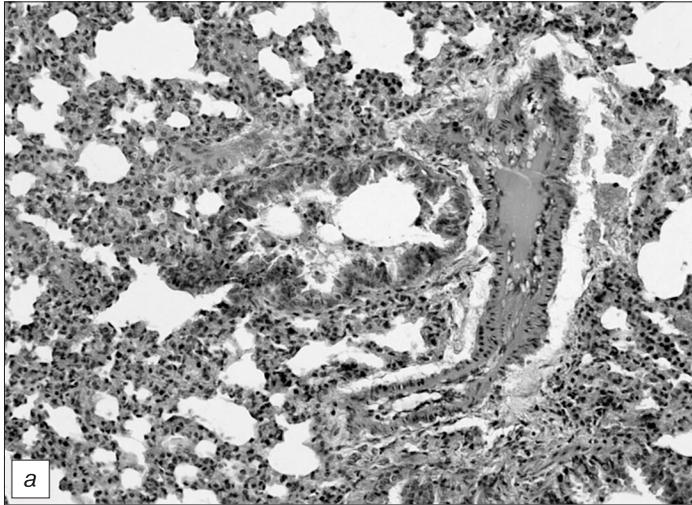


Рис. 3. Парагриппозная пневмония в легких сирийских хомячков на 7-е сутки после инфицирования без применения химиопрепаратов.  
*а* – общий вид легочной ткани. Утолщение и отек межальвеолярных перегородок, интенсивная воспалительная инфильтрация стромы легких, клеточный детрит в просвете бронха; *б* – сосочковые разрастания бронхиального эпителия, клеточный детрит и воспалительный инфильтрат в просвете бронха, перибронхиальная воспалительная круглоклеточная инфильтрация; *в* – очаг парагриппозной пневмонии в респираторных отделах легкого. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 240$  (*а*),  $\times 400$  (*б*, *в*).

крофаги. Признаки серозного или геморрагического экссудата в альвеолярных полостях не обнаружены (рис. 2).

У зараженных животных, не получавших лечения, морфологические изменения легочной ткани на 7-е сутки после инфицирования проявлялись поражениями в виде интерстициального отека и утолщения межальвеолярных перегородок (рис. 3, *а*). В бронхах отмечались типичные для парагриппозной инфекции сосочковые разрастания бронхиального эпителия, слабо выраженная деструкция эпителиальных клеток, в просветах обнаруживались скопления клеточного детрита (рис. 3, *а*, *б*). В респираторных отделах легких присутствовали многочисленные очаги пневмонии из инфицированных клеток и окружающих их клеток воспалительного инфильтрата, продуктов деградации клеток и полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 3, *в*). Перечисленные явления типичны для интенсивно протекающей вирусной пневмонии, и степень их выраженности может служить критерием оценки тяжести процесса.

Использование как Ингавирина®, так и препарата сравнения рибавирина приводило к ослаблению всех вирусиндуцированных процессов. Так, легкие животных, получавших Ингавирин®, выглядели воздушными, межальвеолярные перегородки были тонкими или умеренно отечными (рис. 4, *а*, см. 3-ю полосу обложки). Очаги пневмонии в респираторных отделах встречались редко и имели минимальный размер (рис.

4, *в*). Бронхиальный эпителий выглядел интактным, очаги вирусиндуцированной избыточной пролиферации эпителиоцитов, формирующие типичные сосочковые разрастания, встречались реже и были выражены слабее по сравнению с контролем (рис. 4, *б*). Клеточный детрит в просвете бронхов отсутствовал, перибронхиальная воспалительная инфильтрация была выражена слабо.

Применение рибавирина приводило к сходной нормализации структуры ткани легких, снижая проявления отека легочной стромы, воспалительной инфильтрации и патологической пролиферации бронхиального эпителия (рис. 5, *а–в* см. 3-ю полосу обложки).

Для оценки активности изученных препаратов был проведен полуколичественный морфометрический анализ легочной ткани. Полученные данные суммированы в табл. 2.

Как видно из представленных результатов, инфицирование животных вирусом парагриппа приводило к развитию отека легких средней интенсивности (2,1 балла). Применение Ингавирина® и рибавирина достоверно снижало этот показатель при всех изученных дозах. Наибольшую эффективность Ингавирин® проявлял при дозе 30/15 мг/кг, достигая при этом показателей активности, равных таковым для рибавирина. Дополнительные данные о механизмах противовирусной активности Ингавирина® были получены в ходе изучения инфекционности вирусного потомства, сформированного в его присутствии. Для этого в от-

Таблица 2

**Влияние химиопрепаратов на проявления альвеолита и отека легких при парагриппозной пневмонии у сирийских хомяков**

Препарат	Степень отека легких, баллы	p (KB)
Ингавирин 30 мг/кг	1,43 ± 0,25	0,049
Ингавирин 30/15 мг/кг	1,31 ± 0,21	0,013
Рибавирин 50 мг/кг	1,32 ± 0,22	0,016
Контроль вируса	2,10 ± 0,2	–

Таблица 3

**Влияние Ингавирина® на инфекционную активность вируса парагриппа человека**

Доза вируса, ТЦИД <sub>50</sub> /0,2 мл	Инфекционный титр вирусного потомства при концентрации Ингавирина, мкг/мл		
	10	1	0 (контроль вируса)
10	5,0 ± 0,2	6,0 ± 0,0	5,8 ± 0,3
1	<b>3,8 ± 0,1</b>	5,7 ± 0,1	5,0 ± 0,2

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения, отличающиеся от контрольных при  $p < 0,05$ .

дельной серии опытов *in vitro* был определен титр вируса парагриппа, культивированного в среде с препаратом или без него. Данные о влиянии Ингавирина® на репликативную активность вирусного потомства суммированы в табл. 3.

Как следует из полученных результатов, применение Ингавирина®, как и в случае гриппозной инфекции [5], приводило к снижению инфекционной активности вирусного потомства. Достоверная разница между значениями титров вируса в опыте и контроле достигалась при меньшей инфицирующей дозе вируса (1 ТЦИД<sub>50</sub>/0,2 мл). Таким образом, в опытах *in vitro* была подтверждена способность Ингавирина® снижать инфекционность вирусного потомства в случае парагриппозной инфекции.

Несмотря на систематические сообщения об ингибирующей активности синтетических и природных соединений самых разных групп [8, 9], в отношении вируса парагриппа, на сегодняшний день не существует официально рекомендованное эффективное и безопасное средство для лечения этой инфекции. Противовирусная активность была продемонстрирована для аналогов нуклеозидов, антиоксидантов, ингибиторов слияния мембран, в том числе аналогов сиаловой кислоты, ингибирующих вирусную нейраминидазу, и др. [9]. В настоящее время ни одно из этих соединений не проходит клинические испытания и не разрешено для лечения парагриппа [15].

В данном исследовании проведено доклиническое изучение активности Ингавирина® на модели экспериментальной парагриппозной пневмонии у сирийских хомяков. Следует отметить, что характеристики использованной модели вирусной инфекции, в том числе уровень репликации вируса в легких, в целом хорошо соотносятся с параметрами, описанными ранее [11]. Исключение составила инфицирующая доза вируса ( $10^{6,5}$  ТЦИД<sub>50</sub> в ранее описанных опытах и  $10^4$  ТЦИД<sub>50</sub> в нашем случае), что может объясняться особенностями использованных вирусов и разной адаптацией их к животным. В ходе опытов

показано, что Ингавирин® приводит к ограничению инфекционного процесса в ткани легких животных. Это ограничение проявлялось снижением инфекционного титра вируса парагриппа в легочной ткани, степени отека легких и клеточной инфильтрации ткани, а также уменьшением вирусспецифического поражения клеток бронхиального эпителия. Как и в случае гриппозной пневмонии, эффект Ингавирина®, по-видимому, обусловлен сочетанием его противовирусного, противовоспалительного и цитопротекторного действия, что является несомненным достоинством этого препарата.

Полученные данные позволяют рассматривать Ингавирин® как перспективный противовирусный препарат, активный в отношении парагриппозной инфекции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А. и др. Протективная активность препарата Ингавирин при экспериментальной летальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(H1N1) // Антибиотики и химиотер. – 2010. – Т. 55, № 5–6. – С. 24–31.
2. Зарубаев В. В., Кривицкая В. З., Небольсин В. Е., Киселев О. И. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина® в отношении вируса парагриппа человека // Антибиотики и химиотер. – 2010. – Т. 55, № 7–8. – С. 13–16.
3. Зарубаев В. В., Слита А. В., Сироткин А. К. и др. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина *in vitro* в отношении аденовируса человека // Антибиотики и химиотер. – 2010. – Т. 55, № 9–10. – С. 19–24.
4. Зарубаев В. В., Слита А. В., Беляевская С. В. и др. Противовирусная активность Ингавирина на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных // Вопр. вирусол. – 2011. – № 6. – С. 23–27.
5. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение терапевтической эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2) // Антибиотики и химиотер. – 2008. – Т. 53, № 11–12. – С. 27–30.
6. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Лыков М. В. и др. Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении “мексиканского” пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009 // Антибиотики и химиотер. – 2009. – № 3–4. – С. 15–17.
7. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение эффективности Ингавирина *in vitro* в отношении возбудителя аденовирусной инфекции // Антибиотики и химиотер. – 2009. – Т. 54. – № 7–8.
8. Abed Y., Boivin G. Treatment of respiratory virus infections // Antiviral Res. – 2006. – Vol. 70. – P. 1–16.
9. Alymova I. V., Taylor G., Takimoto T. et al. Efficacy of novel hemagglutinin-neuraminidase inhibitors BCX 2798 and BCX 2855 against human parainfluenza viruses *in vitro* and *in vivo* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48. – P. 1495–1502.
10. De Franceschi L., Fattovich G., Turrini F. et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 997–1004.
11. Greer C. E., Zhou F., Goodsell A. et al. Long-term protection in hamsters against human parainfluenza virus type 3 following mucosal or combinations of mucosal and systemic immunizations with chimeric alphavirus-based replicon particles // Scand. J. Immunol. – 2007. – Vol. 66. – P. 645–653.
12. Henrickson K. J. Parainfluenza viruses // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16. – P. 242–264.
13. Prince G. A., Porter D. D. Treatment of parainfluenza virus type 3 bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model using topical antibody and glucocorticosteroid // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 173. – P. 598–608.
14. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C., Murdoch D. R. Viral pneumonia // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1264–1275.
15. Saladino R., Ciambecchini U., Nencioni L., Palamara A. T. Recent advances in the chemistry of parainfluenza-1 (Sendai) virus inhibitors // Med. Res. Rev. – 2003. – Vol. 23. – P. 427–455.

Поступила 21.11.11