

3. Delwart E.L., Shpaer E.G., Louwagie J., McCutchan F.E., Grez M., Rubsamens-Waigmann H. et al. Genetic relationships determined by a DNA heteroduplex mobility assay: analysis of HIV-1 env genes. *Science*. 1993; 262 (5137): 1257–61.
4. Бобков А.Ф., Покровский В.В., Селимова Л.М., Ладная Н.Н., Казеннова Е.В., Карасева Н.Г. и др. Генетическое разнообразие вирусов иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1) на территории России. Доклады Академии Наук РФ. 1997; 353: 822–4.
5. Бобков А.Ф., Покровский В.В., Селимова Л.М., Ладная Н.Н., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. и др. Генетическая характеристика вариантов вируса иммунодефицита человека I-го типа, вызвавших эпидемию среди наркоманов в странах СНГ. Вопросы вирусологии. 1998; 43: 253–6.
6. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Sukhanova A.L., Bobkova M.R., Pokrovsky V.V., Zeman V.V. et al. An HIV type 1 subtype A outbreak among injecting drug users in Kazakhstan. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004; 20 (10): 1134–6.
7. Roudinskii N.I., Sukhanova A.L., Kazennova E.V., Weber J.N., Pokrovsky V.V., Mikhailovich V.M. et al. Diversity of human immunodeficiency virus type 1 subtype A, CRF03\_AG protease in Eastern Europe: selection of the V77I variant, its rapid spread in injecting drug user populations. *J. Virol.* 2004; 78 (20): 11 276–87.
8. Rumyantseva O.A., Olkhovskiy I.A., Malysheva M.A., Ruzaeva L.A., Vasilyev A.V., Kazennova E.V. et al. Epidemiological networks, drug resistance of HIV type 1 in Krasnoyarsk region, Russia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2009; 25 (9): 931–6.
9. Kurbanov F., Kondo M., Tanaka Y., Zalaliev M., Giasova G., Shima T. et al. Human immunodeficiency virus in Uzbekistan: epidemiological, genetic analyses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2003; 19 (9): 731–8.
10. Lazouskaya N.V., Eremin V.F., Adema K.W., Gasich E.L., Baan E., Lukashov V.V. The HIV type 1 epidemic in Belarus: predominance of Eastern European subtype A strains, circulation of subtype B viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2005; 21 (9): 830–3.
11. Lukashov V.V., Karamov E.V., Eremin V.F., Titov L.P., Goudsmit J. Extreme founder effect in an HIV type 1 subtype A epidemic among drug users in Svetlogorsk, Belarus. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998; 14 (14): 1299–303.
12. Kazennova E.V., Antonova O.V., Kuzin S.N., Serkina E.P., Sokolova S.S., Vasilyev A.V. et al. Molecular, epidemiology studies of HIV-1 prevalence in the Republic of Sakha (Yakutia). *Voprosy virusologii*. 2011; 56 (5): 30–4 (in Russian).
13. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Vasilyev A.V., Laga V.Yu., Grezina L.A., Volova L.Yu. et al. Problems of HIV-1 subtyping on the base of pol gene, ways of their resolving. *VICH-infektsiya i immunosuppressii*. 2010; (3): 42–8 (in Russian).
14. Bobkov A., Cheingsong-Popov R., Selimova L., Kazennova E., Karasyova N., Kravchenko A. et al. Genetic heterogeneity of HIV type 1 in Russia: identification of H variants, relationship with epidemiological data. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1996; 12 (18): 1687–90.
15. Liitsola K., Laukkanen T., Denisova A., Grishkevichius A., Smolskaja T., Ustina V. et al. Genetic characterization of HIV-1 strains in the Baltic countries, Russia. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; 28 (6): 537–41.
16. Гашикова Н.М., Сафронов П.Ф., Никонорова Ю.В., Уназаева Н.В., Лантева Т.А. Свойства изолятов CRF02\_AG ВИЧ-1, циркулирующих на территории Новосибирской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; (3): 38–43.
17. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*. 2007; 21 (5): 679–89.
18. Kitsutani, P.T., Naganawa, S., Shiino, T., Matsuda, M., Honda, M., Yamada, K. et al. HIV type 1 subtypes of nonhemophilic patients in Japan. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998; 14 (12): 1099–103.
19. Maljkovic Berry I., Ribeiro R., Kothari M., Athreya G., Daniels M., Lee H.Y. et al. Unequal evolutionary rates in the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) pandemic: the evolutionary rate of HIV-1 slows down when the epidemic rate increases. *J. Virol.* 2007; 81 (19): 10 625–35.

Поступила 20.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.276.2/4.015.2:615.371].03:616.98:578.833]-084

*И.Ф. Баринский, Л.М. Алимбарова, А.А. Лазаренко, А.А. Давыдова*

## Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины в экстренной профилактике экспериментальных арбовирусных инфекций

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва

Выявлена достоверная эффективность защитного действия отечественных иммуномодуляторов (ИМ) ридостина, полирибоната, глюкозамурамилдипептида, милайфа и пептидогликана-160 при экспериментальных инфекциях на мышах, спровоцированных вирусом восточного энцефаломиелита лошадей (альфа-вирусная инфекция) и вирусами клещевого энцефалита (КЭ) и желтой лихорадки (флавивирусная инфекция). Эффект экстренной специфической профилактики достоверно возрастает при сочетании применения этих отобранных иммуностимуляторов со специфическими вакцинами. При альфа-вирусной инфекции сочетанное действие специфической вакцины и ридостина сопровождалось повышением уровня специфического гуморального иммунитета (специфические антитела) и клеточного иммунитета (адоптивный перенос иммунных лимфоцитов). Сочетанное использование специфической вакцины и ИМ ридостина может быть рекомендовано для клинических испытаний при КЭ в очагах инфекции.

Ключевые слова: *арбовирусная инфекция; иммуномодулятор; вакцина; иммунитет.*

### Immunomodulators and Specific Inactivated Vaccines in Urgent Prophylaxis under Experimental Arboviral Infection

*I. F. Barinsky, L. M. Alimbarova, A. A. Lazarenko, A. A. Davydova*

D. I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia

A reliable protective activity of the home-manufactured immunomodulators (ridostin, polyribonate glucose-muramyl-dipeptide, Mylife, and peptidoglycane-160) was detected in mice. The mice were infected with the equine eastern encephalomyelitis virus (EEEV, an alphavirus), or with the tick-borne encephalitis virus (TBEV), or the yellow fever (YF) virus (both flaviviruses). The effect of the urgent vaccination reliably increases when the vaccination is combined with the immunomodulators listed above. Under the alphavirus infection, the combined effects of the vaccine and ridostin were accompanied with increased specific humoral and cellular immune response (virus-specific antibodies and adoptive transfer of immune lymphocytes). The combined application of the specific vaccine and ridostin can be recommended for clinical trials of TBE in the foci of infection.

Key words: *arbovirus infection, immunomodulator, vaccine, immune response*

Контактная информация:

Баринский Игорь Феликсович, д-р мед. наук, проф.; e-mail: barinsky@mail.ru

В последние годы существенно возрос интерес исследователей к использованию иммуномодуляторов (ИМ) для повышения общей резистентности организма к вирусным инфекциям. ИМ объединяет одно общее свойство – все они имеют иммунологические точки приложения, т. е. определенные мишени среди клеток иммунной системы. Отобранные для клинического использования ИМ могут применяться при широком круге заболеваний вирусной этиологии, активируя через определенные клетки-мишени иммунную систему и повышая резистентность к этим инфекциям.

Кроме того, ИМ могут использоваться в сочетании со специфическими инактивированными вакцинами при терапии и профилактике острых и персистентных вирусных инфекций, с одной стороны, повышая иммуногенность вакцин, с другой – предотвращая развитие вторичных иммунодефицитных состояний организма [1].

Низкая иммуногенность инактивированных вирусных вакцин обусловлена, по-видимому, введением в организм недостаточного количества специфического антигена. Поэтому при использовании профилактических и особенно лечебных вакцин прибегают к многократным вакцинациям для формирования стойкого специфического противовирусного иммунитета [1]. Иным методом усиления иммуногенности вакцин является их применение с адьювантами, а в последнее время – и с ИМ [2].

Экстренная специфическая профилактика вирусных инфекций предполагает использование либо активных этиологических антивирусных препаратов, либо введение специфических вакцинных препаратов в комбинации с ИМ.

В связи с этим представляет интерес исследование эффективности ряда отечественных ИМ, а также их сочетанного применения со специфическими вакцинами, для экстренной профилактики экспериментальных арбовирусных инфекций.

### Материалы и методы

**Животные.** Мыши беспородные массой тела 6–7 и 10–12 г; мыши BALB/c массой тела 10–12 г; мыши СВА массой тела 10–12 г (питомник РАМН). Все работы с животными проводили строго по «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных».

**Вакцины.** Культуральная инактивированная вакцина восточного энцефаломиелита лошадей (ВсЭЛ) получена в лаборатории сравнительной вирусологии нашего института [1] путем инактивации формальдегидом вирусосодержащей жидкости, зараженной производственным вакцинным штаммом вируса ВсЭЛ. Вакцину вводили за 3 дня до основного опыта в дозе 0,2 мл подкожно (п/к) в разведении 1:8–1:16.

Вакцина клещевого энцефалита (КЭ) «Энцефир» культуральная очищенная концентрированная, инактивированная, сорбированная жидкая (ФГУП «НПО «Микроген», Россия), введение 0,2 мл внутривентриально (в/б) за 3 дня до инфицирования. Оценку факторов гуморального иммунитета проводили в реакции нейтрализации по общепринятой методике.

**Вирусы.** В работе использовали: 1) вирус ВсЭЛ (штамм «Panama») в дозе 3–5 ЛД<sub>50</sub>/0,2 мл п/к; 2) вирус КЭ (штамм «Софьин»), инфицирующая доза 10

ЛД<sub>50</sub>/0,2 мл п/к; 3) вирус желтой лихорадки, штамм 17Д (вирус вводили интрацеребрально в инфицирующей дозе 10 ЛД<sub>50</sub> в объеме 0,03 мл). Все вирусы получены из музея вирусов ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России.

**Препараты.** Полирибонат (ПРТ) (НИКТИ БАН ГНЦ «Вектор», г. Бердск), пептидогликан-160 (ПГ-160), глюкозамурамилдипептид (ГМДП) (ЗАО «Пептек»), ридостин (ЗАО «Вектор-медика»), тимозин (ООО НПФ «Фарма-клон»), милайф (МНПЦ «Милайф»). Все препараты производства РФ. Все исследуемые иммуностимуляторы вводили животным в дозировках в соответствии с рекомендациями фирм-производителей на 1 кг массы животных.

На модели арбовирусных инфекций изучили иммуностимулирующее действие вышеуказанных препаратов. Эффективность иммуностимулирующего препарата определяли по уровню защиты животных, получивших вакцину в сочетании с ИМ, в сравнении с таковым у животных, получивших только вакцину; по средней продолжительности жизни (СПЖ) животных, определяемой в соответствии со стандартной методикой [3]; по уровню гуморального иммунного ответа (вируснейтрализующие антитела), устанавливаемому у мышей общепринятым методом [1]; по стимуляции клеточного иммунитета, определяемого *in vivo* по уровню лечебной активности иммунных Т-лимфоцитов (адоптивный перенос) [2].

**Статистическая обработка.** Для статистической обработки результатов применяли двусторонний критерий Фишера и критерий  $\chi^2$ . Различия показателей считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Результаты исследований на модели ВсЭЛ.** На модели ВсЭЛ исследовали влияние отобранных препаратов на формирование противовирусной резистентности, а также их способность к иммуностимуляции специфического иммунного ответа при вакцинации у мышей. Эффективность иммуностимулирующего действия препаратов определяли по проценту защиты животных и увеличению срока СПЖ.

Из табл. 1 следует, что только один из изучаемых препаратов – препарат ГМДП – дает достоверный иммуностимулирующий эффект на формирование вакцинального специфического иммунитета. Препарат ГМДП при использовании по схеме -3 ч + 3 ч приводил к достоверному увеличению показателя защиты у иммунных животных на 30% по сравнению с таковым неиммунных животных. При введении иммунным животным других препаратов защита повышалась в среднем на 10–15%.

У неиммунных животных на формирование противовирусной резистентности, которая выражается в повышении защиты на 20–30%, влияют следующие препараты: ПРТ (схемы: -24 ч; -4 ч + 4 ч + 24 ч; +4 ч + 24 ч) и ПГ-160 (схемы: -24 ч; -4 ч + 4 ч + 24 ч + 48 ч). Наибольшее повышение защиты по отношению к аналогичному показателю в контрольной группе на 50% дает препарат ридостин при схемах введения: -24ч ; -4 ч ; -4 ч + 4 ч (см. табл. 1). Ридостин как наиболее эффективный иммуностимулятор мы использовали в дальнейших экспериментах на мышах для изучения реакций специфического иммунитета.

Влияние ИМ на выживаемость и СПЖ мышей, инфицированных вирусом ВсЭЛ

Препарат	Разовая доза, путь введения	Схема введения препарата	Неиммунные животные			Иммунизированные мыши		
			% защиты	СПЖ	$p <$	% защиты	СПЖ	$p <$
ПРТ	0,5 мг/мышь п/к	-24 ч	30	5,1	0,001	40	6,0	0,01
		-4 ч + 4 ч + 24 ч	30	4,8	0,001	40	5,1	0,01
		4 ч + 4 ч + 24 ч + 48 ч	30	5,0	0,001	40	5,1	0,05
		+4 ч +24 ч	20	3,5	0,01	20	3,8	0,1
ПГ-160	0,5 мг/мышь п/к	-24 ч	30	5,6	0,01	40	7,2	0,01
		-4 ч + 4 ч + 24 ч	20	3,2	0,1	20	4,5	0,01
		4 ч + 4 ч + 24 ч + 48 ч	30	5,8	0,05	40	7,0	0,05
Ридостин	50 мг/мышь	-24 ч	50	8,9	0,01	65	10,5	0,01
		-4 ч	50	8,4	0,01	60	9,8	0,01
		-4 ч + 4 ч	40	7,8	0,01	40	8,3	0,01
		+4 ч	20	5,3	0,1	30	6,8	0,05
ГМДП	80 мг/мышь п/к	-24 ч	–	–	–	–	–	–
		-3 ч	–	–	–	–	–	–
		-3 ч + 3 ч	20	0,05	4,8	50	6,2	0,05
		+3 ч	–	–	–	–	–	–
		+3 ч + 24 ч	20	0,05	5,6	20	6,0	0,05
Контроль вируса ВсЭЛ п/к 3–4 ЛД <sub>50</sub> /0,2 мл			Выживаемость 7–10%			СПЖ 9,1–9,3		

Формирование общей резистентности к вирусу восточного энцефаломиелита лошадей при сочетании применения вакцины против ВсЭЛ и ИМ ридостина изучали в этом эксперименте в реакции нейтрализации. Индуцирование иммунного ответа определяли по продукции специфических антител в сыворотке крови мышей. После однократной иммунизации в сочетании с ридостином отметили достоверное повышение содержания антител в сыворотке крови мышей (индекс нейтрализации равен 2,25, у контрольных животных – 1,75). В опытах адаптивного переноса иммунных спленоцитов мышей, которым вводили ридостин, при последующем заражении 100 ЛД<sub>50</sub> вируса ВсЭЛ выживало 35% животных. В контрольной группе животных, получивших спленоциты от доноров интактных мышей и мышей, зараженных вирусом, погибло 100% животных.

**Результаты исследований на модели желтой лихорадки.** Результаты исследования эффективности милайфа (экстракт гриба *Fusarium Sambucinum*) на выживаемость и СПЖ мышей, инфицированных вирусом желтой лихорадки, штамм 17Д, представлены в табл. 2. Как видно из данных табл. 2, при таком жестком варианте инфицирования препарат ридостин при

введении в/б по профилактической схеме приводил к защите 18 % животных, в то время как препарат милайф отличался достоверной противовирусной активностью, приводя к защите 30% животных, при введении в/б по лечебно-профилактической схеме (-24 ч + 24 ч).

**Результаты исследований на модели КЭ.** Противовирусная активность исследуемых препаратов на беспородных мышцах, зараженных 10 ЛД<sub>50</sub> вируса КЭ, представлена в табл. 3. Данные табл. 3 свидетельствуют о достоверной защите при использовании при различных схемах введения трех препаратов: ридостина, ПРТ и ПГ-160. Обращает внимание тот факт, что статистически достоверный процент защиты получен при использовании ридостина по профилактической схеме введения (-24 ч, -4 ч), а при применении ПРТ и ПГ-160 – при использовании по лечебной схеме. ИМ тимозин оказался в данном опыте неэффективным.

При исследовании влияния изучаемых препаратов на формирование поствакцинального иммунитета к КЭ при однократной иммунизации экспериментальных животных (мыши линии СВА и BALB/c) отметили также положительное влияние применения препаратов на выживаемость этих животных. При этом

Таблица 2

Влияние ИМ милайфа на выживаемость и СПЖ мышей, инфицированных вирусом желтой лихорадки (штамм 17Д)

Препарат	Схема введения, в/б	Разовая доза препарата, кратность введения	Защита, %	$p$	СПЖ, сут	$p$
Милайф	-24 ч	5 мг/0,1 мл на 1 мышь двукратно	–	> 0,05	10,0	> 0,05
	-24 ч + 24 ч	5 мг/0,1 мл на 1 мышь двукратно	30	< 0,01	14,0	0,01
	+24 ч	5 мг/0,1 мл на 1 мышь двукратно	–	> 0,05	9,5	> 0,05
Ридостин	-24 ч	100 мкг/0,1 мл на 1 мышь однократно	18,2	< 0,05	11,9	0,01
Контроль заражения	10 LD <sub>50</sub> /0,03 мл	Выживаемость 2%	–	–	9,3	

**Влияние ИМ при различных схемах их введения на выживаемость и СПЖ мышей, инфицированных вирусом КЭ**

Препарат	Разовая доза препарата и путь введения	Схема введения препарата (в ч)	% защиты	СПЖ	<i>p</i> <
Ридостин	50 мг на 1 мышь п/к	-24 ч	60	11,0	0,01
		-4 ч	60	14,0	0,001
		+4 ч	30	11,3	0,01
		+48 ч	0	10,6	–
ПГ-160	0,5 мг на 1 мышь п/к	-24 ч	10	9,8	0,05
		-4 ч	10	9,7	0,05
		-4 ч + 4 ч + 24 ч	40	12,2	0,01
		4 ч + 4 ч + 24 ч + 48 ч + 72 ч	35	11,5	0,01
ПРТ	0,5 мг на 1 мышь п/к	-24 ч	10	10,4	0,05
		-3 ч	0	9,6	–
		-3 ч + 3 ч + 24 ч	20	11,2	0,01
		+3 ч + 24 ч + 48 ч + 72 ч	20	11,4	0,05
Тимозин	4 мкг на 1 мышь п/к	-24 ч	–	10,5	0,05
		+3 ч	15	11,3	0,05
Контроль вируса КЭ п/к 10 ЛД <sub>50</sub> /0,2 мл		Выживаемость 5–10%	СПЖ 9,0–9,3		

наблюдали также увеличение процента защиты животных при комплексном применении препарата с вакциной и увеличение их СПЖ при последующем инфицировании вирусом КЭ (см. табл. 3). Представленные в табл. 3 данные свидетельствуют о достоверном повышении защиты и СПЖ иммунизированных мышей при сочетанном применении даже с однократным введением ИМ ридостина, ПРТ, ПГ-160 и вакцины. Тимозин оказался неэффективен.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили выявить ряд перспективных ИМ при экспериментальных инфекциях, вызванных альфа-вирусами (ВсЭЛ) и флавивирусами (КЭ, желтая лихорадка). Все это подтверждает необходимость дальнейшего целенаправленного изучения противовирусных препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами на моделях арбовирусных инфекций.

При сравнительном исследовании иммуномодулирующих препаратов у интактных и вакцинированных животных выявили усиление их противовирусного действия при сочетанном использовании со специфическими вакцинами, что также свидетельствует об иммуностимулирующей способности ряда изученных препаратов.

Стимулирующее действие ридостина на киллерную активность «иммунных» лимфоцитов в опытах адоптивного переноса против альфа-вирусной инфекции, а также его стимулирующее действие на факторы гуморального иммунитета позволяет отнести данный препарат к перспективным и рекомендовать его для проведения дальнейших клинических испытаний при КЭ, так как эта инфекция эндемична для РФ.

### Обсуждение

Приведенные в этой статье результаты исследований, как и ранее опубликованные [2–6] нами сведения, позволили выявить ряд перспективных ИМ (ридостин, ПРТ, ПГ-160, ГМДП, милайф), которые могут быть использованы при экспериментальных арбовирусных инфекциях с профилактической и даже с лечебной целью. В то же время другие известные ИМ (циклоферон, тимозин) такими свойствами не обладали. Применение отобранных нами иммуностимуляторов в комбинации со специфическими вакцинами для экстренной профилактики экспериментальных арбовирусных инфекций повышало защиту на 10–15% (ридостин, ПГ-160, ПРТ). Следует также отметить, что сочетанное применение специфических вакцин с ГМДП при экспериментальной

ВсЭЛ-инфекции и тимозином при экспериментальной КЭ-инфекции у мышей позволило повысить до 40–50% защиту животных. Поэтому только предварительная проверка в экспериментах позволит получить сведения о возможности использования иммуностимуляторов в сочетании с вакцинами в клинико-эпидемиологической практике.

Следует специально обратить внимание на то, что коммерческие вакцины используются в практике при КЭ, желтой лихорадке и ВсЭЛ-инфекции в течение уже многих десятков лет. В последние годы появилось новое поколение ИМ (иммунофан, полиоксидоний, ронколейкин и др.) [7], которые также подлежат проверке в аналогичных экспериментах. Среди изученных нами отечественных ИМ наибольшей активностью и широким спектром действия отличался ридостин, который может быть рекомендован для клинико-

Таблица 4

**Процент защиты и СПЖ мышей СВА и BALB/c при однократном введении ИМ у интактных и иммунных животных, инфицированных вирусом КЭ**

Неиммунизированные мышши			Иммунизированные мышши		
препарат, доза, путь введения	% защиты	СПЖ	препарат	% защиты	СПЖ
Тимозин 4 мкг на 1 мышь -24 ч до КЭ	–	9,6	Вакцина + тимозин -24 ч до КЭ	40	10,3
Ридостин 50 мг на 1 мышь -4 ч до КЭ	50	11	Вакцина + ридостин -4 ч до КЭ	65	14
ПРТ 0,5 мг на 1 мышь -24 ч до КЭ	20	9,7	Вакцина + ПРТ -24 ч до КЭ	55	12
ПГ-160 0,5 мг/кг -24 ч до КЭ	20	9,8	Вакцина + ПГ-160 -24 ч до КЭ	40	13,8
Контроль вируса КЭ 10 ЛД <sub>50</sub>	0	9,2	Вакцинация однократная (разведение 1:1)	30	10,4

эпидемиологических испытаний со специфическими вакцинами при КЭ, ВсЭЛ и желтой лихорадке у инфицированных лиц. Таким образом, выявлена достоверная эффективность сочетанного действия ИМ ридостина, ПРТ, ГМДП, ПГ-160 и специфических вакцин на выживаемость мышей при арбовирусных инфекциях. При альфа-вирусной инфекции сочетанное действие специфической вакцины и ридостина сопровождалось повышением уровня специфического гуморального иммунитета (специфические антитела) и клеточного иммунитета (адоптивный перенос иммунных лимфоцитов). Сочетанное использование специфической вакцины и ридостина может быть рекомендовано для клинических испытаний при КЭ в очагах инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К. Этиология хронических вирусных нейроинфекций. М.: Медицина; 1980.
2. Баринский И.Ф., Ершов Ф.И., Ионова О.И., Тазулахова Э.Б. Сочетанное применение специфической вакцины и индукторов интерферона для профилактики и лечения экспериментального клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 1984; 2: 214–7.
3. Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М., Давыдова А.А. Эффективность сочетанного применения иммуномодуляторов и вакцины при клещевом энцефалите в эксперименте. Вопросы вирусологии. 2011; 56 (4): 45–7.
4. Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М. Изучение эффективности использования отечественных иммуномодуляторов, а также их сочетанного действия со специфическими вакцинами при экспериментальных арбовирусных инфекциях. Иммунология. 2012; 33 (4): 181–3.
5. Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М., Давыдова А.А. Экспериментальное изучение защитного эффекта сочетан-

ного действия отечественных иммуномодуляторов индукторов интерферона и специфических убитых вакцин при альфа- и флавивирусных инфекциях. В кн.: Интерферон 2011: Сборник научных статей. М.; 2012: 455–60.

6. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Дига В.И. Эффективность препаратов на основе *Fusarium sambucinum* в отношении вируса желтой лихорадки. В кн.: Тезисы докладов 3-го съезда микологов России. М.; 2012: 404–5.
7. Ершов Ф.И. Современный арсенал противовирусных препаратов. Вопросы вирусологии. 2012; Приложение 1: 169–79.

#### REFERENCES

1. Barinsky I.F., Shubladze A.K. Etiology of chronic viral infections. Moscow: Meditsina; 1980 (in Russian).
2. Barinsky I.F., Ershov F.I., Ionova O.I., Tazulakhova A.B. The combined application of specific vaccine, interferon inducers for the prevention, treatment of experimental tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii*. 1984; 2: 214–7 (in Russian).
3. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Davydova A.A. The effectiveness of combined application of immunomodulators, vaccines at a tick энцефалите in the experiment. *Voprosy virusologii*. 2011; 56 (4): 45–7 (in Russian).
4. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A. Studying the efficiency of the domestic immunomodulator, as well as their combined action with specific vaccines in experimental арбовирусных infections. *Immunology*. 2012; 33 (4): 181–3 (in Russian).
5. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Davydova A.A. Experimental study of the protective effect of the combined action of the domestic immunomodulator interferon inducers, specific killed vaccines in the alpha, flavivirus infections. In: *Interferon 2011: Proc. collection of scientific articles*. Moscow; 2012: 455–60 (in Russian).
6. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Diga V.I. Effectiveness of drugs on the basis of *Fusarium sambucinum* in respect of the yellow fever virus. In: *Proc. 3-th Russia Congress of the mycology*. Moscow; 2012: 404–40 (in Russian).
7. Ershov F.I. Modern arsenal of antiviral drugs. *Voprosy virusologii*. 2012 (Suppl. 1): 169–79 (in Russian).

Поступила 24.01.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 615.281.8:578.821.5].076.9

А.С. Кабанов<sup>1</sup>, Ал.А. Сергеев<sup>1</sup>, Л.Н. Шишкина<sup>1</sup>, Л.Е. Булычев<sup>1</sup>, М.О. Скарнович<sup>1</sup>, Ар.А. Сергеев<sup>1</sup>, Н.И. Бормотов<sup>1</sup>, О.В. Пьянков<sup>1</sup>, О.А. Серова<sup>1</sup>, С.А. Боднев<sup>1</sup>, Б.А. Селиванов<sup>2</sup>, А.Я. Тихонов<sup>2</sup>, А.П. Агафонов<sup>1</sup>, А.Н. Сергеев<sup>1</sup>

## Сравнительное изучение противовирусной активности химических соединений в отношении ортопоксвирусов в экспериментах *in vivo*

<sup>1</sup>ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 630559, пос. Кольцово, Новосибирская область;

<sup>2</sup>ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, 630090, Новосибирск

В экспериментах при интраназальном (и/н) заражении мышей вирусом экстремелии (ВЭ) в дозе 10 ПД<sub>50</sub>/гол. (10 · 50 % летальных доз/голову) или вирусом оспы обезьян (ВОО) в дозе 10 ИД<sub>50</sub>/гол. (10 · 50 % инфицирующих доз/голову) оценивали противовирусную эффективность химических соединений – конденсированных производных пирролидин-2,5-диона, а также их предшественников и ближайших аналогов, синтезированных в Новосибирском институте органической химии Сибирского отделения РАН (НИОХ СО РАН). В качестве положительного контроля использовали противооспенный химический препарат ST-246, разработанный компанией «SIGA Technologies Inc.» (США) и синтезированный в НИОХ СО РАН по описанной авторами методике. Было показано, что соединение НИОХ-14 (7-[N'-(4-трифторметилбензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло[3.2.2.0<sub>2,4</sub>]нон-8-ен-6-карбоновая кислота) обладает сравнимой с ST-246 противовирусной активностью в отношении ВЭ и ВОО по всем исследованным показателям. Так, при заражении мышей ВЭ (штамм К-1) и пероральном введении НИОХ-14 и ST-246 в дозе 50 мкг на 1 г массы мыши (12–14 г) в течение 10 сут выживаемость и средняя продолжительность жизни мышей достоверно превышали контрольные уровни. В этих же группах титры ВЭ в легких через 6 сут после инфицирования были ниже, чем в контроле. Кроме того, через 7 сут после заражения мышей ВОО (штамм V79-1-005) и ежедневного перорального введения НИОХ-14 и ST-246 в дозе 60 мкг на 1 г массы мыши (9–11 г) наблюдалось достоверное снижение доли инфицированных животных и титров ВОО в легких.

Ключевые слова: мыши; ортопоксвирусы; вирус оспы обезьян; вирус экстремелии; противовирусная активность; конденсированные производные пирролидин-2,5-диона.