



Н. Л. БОГДАНОВА, А. С. ПЕТКЕВИЧ,
Л. М. РУСТАМОВА, С. Ф. СЕМЕНОВ, С. А. ДРАКИНА

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АРПЕТОЛА И ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ГЕНЕЗА ПРИ ГРИППЕ А(Н5N1) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Дать сравнительную оценку ингибирующей активности арпетола и аллотропных препаратов природного генеза при инфекции, вызываемой вирусом гриппа А(Н5N1), на лабораторных животных.

Материал и методы. В работе использовали мышей линии Balb/c, которых инфицировали интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 100 мкл 80% летальной дозой вируса (MLD₈₀) гриппа, штамм A/turkey/Suzdalka/12/05A(Н5N1).

Результаты. Показана наиболее высокая эффективность препаратов «Арпетол» и «Малавит» ($P < 0,05$) при инфекции, вызываемой вирусом гриппа А(Н5N1).

Заключение. Установлена высокая защитная эффективность препаратов природного генеза, обосновано продолжение поиска ингибиторов среди средств природного происхождения как более безопасных для организма человека и дальнейшее изучение комбинированного использования исследованных препаратов при терапии данной инфекции.

Ключевые слова: вирус гриппа А(Н5N1), препараты природного генеза, протективные свойства, арпетол, «Untom», аллапинин, малавит, фловерин.

Вирус гриппа А(Н5N1) принадлежит к семейству *Orthomyxoviridae*, вызывает у людей опасное тяжелое заболевание, отличающееся высокой контагиозностью и смертностью (до 60% и выше). Высокопатогенен, способен тотально поражать системы и органы (пантропизм), вызывать осложнения в дыхательной системе человека (формируется острый респираторный дистресс-синдром). Кроме того, появление штаммов высокопатогенного вируса гриппа А(Н5N1) (ВПВГ) увеличивает угрозу развития сочетанной пандемии. Так, глобальное распространение вируса гриппа A/California/07/2009(Н1N1) привело к пандемии 2009—2010 гг. [1, 2].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подтвердила новые случаи заболевания людей, вызванные вирусом гриппа А(Н5N1), в Египте, Китае, Индонезии, Вьетнаме и других странах. По оперативной обновляемой информации ВОЗ по состоянию на 22 июня 2011 г., в мире зарегистрировано 562 случая, из которых 325 закончились летальным исходом [3].

Согласно стратегическому плану действия ВОЗ при возникновении у людей заболеваний, вызванных вирусом гриппа А(Н5N1) с пандемическим потенциалом, в качестве этиотропного средства в настоящее время рекомендован осельтамивир (тамифлю). Также можно применять и занамивир (реленза),

поскольку в клинических исследованиях показано снижение частоты развития сезонного гриппа при его использовании. Препарат обладает противовирусным действием, ингибирует нейраминидазу вируса гриппа, блокирует его репликацию. Занамивир разрешен для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей старше 5 лет [4]. Также, согласно рекомендациям ВОЗ, целесообразно использование ремантадина и амантадина при установлении к ним чувствительности. Сегодня активно обсуждают проблему устойчивости вирусов с первым субтипом NA и Н5N1 и к осельтамивиру (резистентные мутировавшие штаммы обнаруживают все чаще, стандартные схемы применения осельтамивира неэффективны). В таком случае предложено назначать тамифлю в более высоких дозах и использовать более длительные курсы. Это, в свою очередь, может повысить риск возникновения и усиления побочных эффектов, ведущих к серьезным осложнениям в организме: гепатит, геморрагический колит, желудочно-кишечные кровотечения, судороги и делирий, включая такие симптомы, как нарушение сознания, дезориентация во времени и пространстве, анормальное поведение, бред, галлюцинации, возбуждение, тревога, кошмарные сновидения и прочее. Также известно, что уже после приема первой дозы, как правило, появляются тошнота и рвота у взрослых и детей. Кроме того, чаще у детей возможно возникновение болей в животе, носового кровотечения, нарушений слуха, конъюнктивита, диареи, астмы (включая обострения), пневмонии, синусита, лимфаденопатии, бронхита, острого отита, дерматита, экземы, анафилактикоидных реакций, отека Квинке, что, несомненно, приводит к ухудшению качества жизни больного. Нужно также учитывать способность тамифлю вызывать геморрагические повреждения в организме (применение препарата может спровоцировать кровотечение в дыхательных путях и легких у больных с язвой желудка, язвенным колитом в стадии обострения), а также принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, что усугубит течение инфекции в организме, где под воздействием вирусной нагрузки часто развивается острый респираторный дистресс-синдром.

Одним из основных барьеров на пути распространения данной инфекции может стать вакцинация, однако в связи с запаздыванием производства вакцины и недостаточным количеством производимых доз делают ставку на вирусоспецифические противогриппозные препараты (ингибиторы М2 белка и нейраминидазы). Остается актуальной проблема расширения и пополнения арсенала этиотропных противогриппозных лекарственных средств, которые станут основным щитом на пути распространения нового пандемического штамма (в геноме вириона возможны мутации, рекомбинации и формирование резистентности вируса к базовым химиопрепаратам, что сопряжено с трудностями при терапии). Востребованы лекар-

ства, обладающие противовирусной и иммуномодулирующей активностью, которые повышают иммунобиологическую устойчивость организма и тем самым улучшают качество жизни пациентов [5, 6]. В числе таких аллотропные химиопрепараты, а также лекарственные средства природного генеза (фито- и органолекарства, назначаемые при различной соматической патологии) [7]. Наряду с рекомендованными ВОЗ препаратами, директор НИИ гриппа РАМН академик РАМН О. И. Киселев и главный инфекционист Министерства здравоохранения и социального развития России академик РАМН В. В. Малеев предлагают использовать арбидол («Фармстандарт», РФ) (в Беларуси налажено производство его аналога — арпетола) [8].

В экспериментах, проведенных ранее (использовали фибробласты эмбрионов кур), установлена противовирусная активность лекарственных средств разных фармакологических групп, в том числе на основе растительного сырья, на моделях вируса гриппа A/FPV/Rostok/34(H7N1) и гриппа В. Наиболее эффективные из них были отобраны для выявления вирусингибирующих свойств при их применении в отношении вируса гриппа А(H5N1). В работе представлены результаты изучения эффективности группы природных ингибиторов при их использовании в лечении инфекции, вызываемой высокопатогенным вирусом гриппа (ВГПВГ), в сравнении с арпетолом.

Целью исследования явилась сравнительная оценка ингибирующей активности арпетола и аллотропных препаратов природного генеза при инфекции, вызываемой вирусом гриппа А(H5N1), на лабораторных животных.

Материал и методы

Вирус высокопатогенного гриппа, штамм A/turkey/Suzdalka/12/05A(H5N1), получен из Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (Россия).

В работе использовали самок мышей линии Balb/c, масса тела 12—14 г. Инфицировали интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 100 мкл 80% летальной дозой вируса (MLD_{80}). При нарастании клинических симптомов у заболевших животных наблюдали взъерошенность, малоподвижность, отказ от пищи (2—3-и сутки), снижение массы тела; гибель отмечена с 4-х по 9-е сутки. Срок наблюдения эксперимента составил 21 сут.

Препараты разводили на бидистиллированной воде/физиологическом растворе, вводили по лечебно-профилактической схеме: за 4 ч до заражения внутривенно/перорально в объеме 0,2 мл; интраназально и сублингвально — по 25 мкл 2 раза в сутки в течение 5 сут. Контрольной группе мышей вместо лекарственного средства вводили плацебо (бидистиллированную воду). Рабочие концентрации препаратов назначали животным по схемам, описанным ниже. Действие лекарства оценивали по увеличению выживаемости и удлинению срока жизни опытных групп животных по сравнению с группой мышей, не получавших лечение.

Были испытаны следующие препараты.

— Арпетол («Лекфарм», Беларусь) — специфический ингибитор вирусов гриппа А и В, специфично влияет на взаимодействие с поверхностным белком геммаглобулином, а также проявляет интерферониндуцирующую и иммуномодулирующую активность.

— Малавит («Малавит», Россия) — комплексное лекарство, содержащее в своем составе растительные компоненты, минералы, серебро и прочее, изготовлено на структурированной омагниченной воде с образованием микрокластеров, стабилизирующих структуру препарата, обладает выраженными противовирусными, вирулицидными и противогрибковыми свойствами (патент № 11653 от 12.08.2008) на применение этого препарата в качестве средства, ингибирующего размножение вируса лимфоцитарного хориоменингита и вируса Ласса в культуре клеток.

— Untom («Лаборатория Индукимика С. А.», Перу) — иммуномодулятор на растительной основе; активизирует Т-лимфоциты и макрофаги, нормализует уровень иммуноглобулинов. Алкалоиды препарата влияют на механизмы гомеостаза: регулируют процессы активизации/торможения нарушения образования иммунокомпетентных клеток и роста отдельных форменных элементов.

— Аллапинин («ПЭЗ ВИЛАР», Россия) — кардиорегулятор, созданный на основе растительного сырья, влияющий на сердечный ритм.

— Фловерин (ГНИИ СКЛС, Россия) — спазмолитическое средство, природная смесь дигидросамидина и виснадина, полученная из корней вздутоплодика сибирского (*Phlogodicarpus sibiricus*); расширяет периферические сосуды и нейтрализует сосудосуживающий эффект адреналина [8].

При статистической обработке экспериментальных данных вычисляли среднеарифметические величины, их доверительные интервалы, достоверность различий результатов оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу считали статистически достоверной при $P < 0,05$.

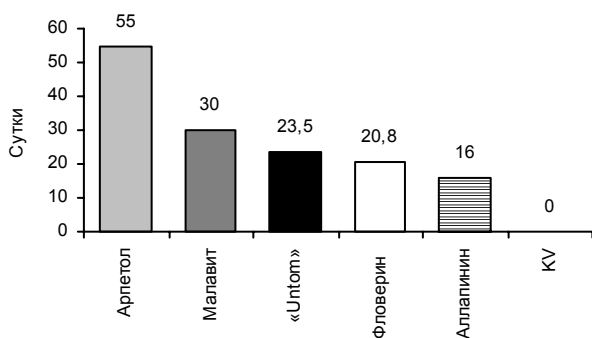
Результаты и обсуждение

В ходе проведенной работы установлены защитные свойства исследованных препаратов в разной степени.

Так, при применении арпетола в максимально переносимой терапевтической дозе выявлена его высокая противовирусная активность, выживаемость мышей составила 55% по сравнению с таковой в группе животных, не получавших лечение. Показаны протективные свойства аллотропных препаратов на растительной основе «Untom», «Малавит» и «Фловерин», выживаемость — 23,5%, 30%, и 20,8% соответственно ($P < 0,05$), аллапинин защищал животных от инфекции на 16% ($P > 0,05$) (рисунок).

Суточная доза арпетола составляла 20 мг/кг, препарата «Untom» — 50 мг/кг; аллапинина — 0,2 мг/кг; малавит применяли в дозе 0,0001 АЕ/мл.

Показано, что наиболее эффективно инфекцию, вызываемую вирусом гриппа А(H5N1), подавляют препараты «Арпетол» и «Малавит». Эти данные будут учтены при изучении их сочетанного действия



Влияние арпетола и препаратов природного генеза на выживаемость мышей линии Balb/c, инфицированных вирусом гриппа A(H5N1)

и в комбинации с другими активными при данной инфекции лекарственными средствами природного генеза. После проведения дополнительных исследований они могут пополнить перечень средств этиотропного лечения и профилактики инфекции, вызванной ВПВГ у людей, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, и в случае, когда невозможно применить методы оказания помощи в соответствии с существующими клиническими протоколами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hidekazu Nishimura, Shigeyuki Itamura, Takuya Iwasaki. // *J. Gen. Virol.*— 2000.— Vol. 81.— P. 2503—2510.
2. Ferguson N. M., Fraser C., Donnelly C. A., et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1992.— Vol. 116.— P. 486—488.
3. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) // www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2011_06_22/en/index.html

4. Govorkova E. A., Leneva I. A., Goloubeva O. G., et al. // *Am. Soc. Microbiol. Antimicrob. Agents Chemother.*— 2001.— № 10— P. 2723—2732.

5. Корсун В. Ф., Лахтин В. М., Корсун Е. В., Мицконас А. Фитолектины: Руководство по клинич. фитотерапии, практическая медицина.— М., 2007.

6. Корсун В. Ф., Ситкевич А. Е., Ефимов В. В. Лечение препаратами растительного происхождения.— Минск, 1995.

7. Богданова Н. Л., Рустамова Л. М., Грибкова Н. В. и др. // *Теория и практика.*— Вып. 3.— Минск, 2002.— С. 30—32.

8. Машковский М. Д. Лекарственные средства.— М., 2003.— С. 326—327; 407.

ARPETOL AND NATURAL FORMULATIONS EFFICIENCY IN CASE OF INFLUENZA A(H5N1) IN EXPERIMENT

N. L. Bogdanova, A. S. Petkevich, L. M. Rustamova, S. F. Semyonov, S. A. Drakina

Objective. To assess the inhibiting activities of Arpetol and allotropic natural formulations in case of infections caused by influenza virus A(H5N1) comparatively on the laboratory animals.

Materials and methods. Mice of Balb/c line infected with the influenza virus, strain A/turkey/Suzdalka/12/05A(H5N1), — 100 µl of virus 80% lethal dose (MLD₈₀) — intranasal under mild ester anesthesia.

Results. The Arpetol and Malavit administration were shown to be the most efficient (P<0.05) for infection caused by the influenza virus A(H5N1).

Conclusion. It was demonstrated that natural formulations were highly efficient, the expediency of further searching inhibitors among natural preparations as being the most safe for the human body and of further studying the possibilities of the formulations assessed combined administration for managing that infection were substantiated.

Key words: influenza virus A(H5N1), natural formulations, protective properties, Arpetol, Untom, Allapinin, Malavit, Floverin.

Адрес для корреспонденции:

Богданова Наталья Леонидовна.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сп. тел. (8-017) 268-04-37.

Медицинская литература России

- Майский В. В., Аляутдин Р. Н. **Фармакология с общей рецептурой: Учебник.**— М., 2011.
- Макаров О. В., Ткачева О. Н., Волкова Е. В. **Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты.**— М., 2010.
- Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. **Руководство по гинекологической эндокринологии.**— М., 2011.
- Мачоча Д. **Основы китайской медицины: Подробное руководство для специалистов по акупунктуре и лечению травмами.**— М., 2011.
- Медведев М. В. **Основы ультразвукового скрининга в 20—22 недели беременности: Практическое пособие для врачей.**— М., 2010.
- Патофизиология. Задачи и тестовые задания: Учеб.-метод. пособие /** Под ред. П. Ф. Литвицкого.— М., 2011.
- Пептидотерапия: клиническое применение. Руководство /** Под ред. И. С. Ролика.— М., 2010.
- Перельман М. И., Богадельникова И. В. **Фтизиатрия: Учебник для учреждений высш. проф. образования.**— М., 2010.
- Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учеб. пособие /** Под ред. В. З. Кучеренко.— М., 2011.
- Пропедевтика детских болезней: Учебник для высш. проф. образования /** А. С. Калмыкова, Н. В. Ткачева, Л. Я. Климов и др.— М., 2010.
- Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В., Курджиов М. А. **Биопсия предстательной железы.**— М., 2010.
- Рамракха П., Хилл Дж. **Справочник по кардиологии.**— М., 2011.