

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ВИРУСОЛОГИИ им. Д.И. ИВАНОВСКОГО**

**УТВЕРЖДАЮ:**

**Директор ГУ НИИ вирусологии  
им. Д.И. Ивановского РАМН  
Академик РАМН**



**Д.К.Львов**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГРИППОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА  
СТЕЛЛАНИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ГРИППОЗНОЙ  
ИНФЕКЦИИ**

**(Отчет)**

**Ответственный исполнитель:  
Ведущий научный сотрудник  
Кандидат биологических наук**

**Исаева Е.И.**

**Москва, 2010 г**

Вакцины против гриппозной инфекции, вызванной изменяющимися штаммами создаются спустя 2-3 года после изучения антигенной структуры вирусов гриппа А и В, а из противогриппозных препаратов, существующих в настоящее время, ни один не производится в России. В этой связи, возникает настоятельная необходимость в создании новых средств лечения и профилактики гриппа.

### **Общая информация.**

Исследование проводилось в лаборатории иммунологии НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН

### **Цели и задачи.**

Изучение противовирусной активности препарата «Стелланин» (активная субстанция – 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид) при экспериментальной инфекции мышей, индуцированной вирусом гриппа H3N2 (A/Aichi 2/68).

### **Материалы и методы:**

**Препарат** «Стелланин» был представлен заказчиком.

Оценка противовирусной активности препарата «Стелланин» осуществлена в соответствии с требованиями Фармакологического государственного комитета РФ (2005).

**Вирус.** Для проведения исследований был *in vivo* использован вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) предварительно адаптированный к размножению в легких мышей в дозе 100 LD<sub>50</sub>. Инфекционная активность вируса определена по методу Рида и Менча при заражении мышей десятикратными разведениями суспензии легких.

Специфичность вирусного поражения контролировали путем постановки реакции гемагглютинации и методом пассажа в куриных эмбрионах вирусной суспензии легких зараженных вирусом A/Aichi/2/68 мышей. В ходе опытов проводили типирование вируса с моноспецифической сывороткой для исключения возможной контаминации другими вирусными агентами.

О способности препарата оказывать лечебный эффект судили по гибели инфицированных адаптированным вирусом гриппа мышей опытной группы в сравнении с группой животных, не получавших препарат.

**Заражение животных.** Беспородных белых мышей, весом 12-14 г заражали вирусом интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,05 мл/мышь.

Работу с мышами проводили согласно инструкциям по работе с лабораторными животными. Перед исследованием животных подвергали 5-дневному карантину.

Животные получали стандартный рацион питания и содержались в равноценных условиях.

#### **Схема проведения исследования**

Изучение защитной активности препарата проведено согласно методическим рекомендациям по испытаниям и оценке противовирусного действия препаратов в отношении вирусов гриппа.

Препарат вводили перорально дважды в течение одного дня по 0,025 мл в дозе 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида 40 мг/кг по следующим схемам:

1. За 24 часа до инфицирования мышей вирусом гриппа,
2. Одновременно препарат и вирус.
3. Через 24 часа после инфицирования животных.
4. Мышам контрольной группы вируса вводили в тех же условиях физраствор.

Для изучения противовирусной активности препарата использовали заражающую дозу вируса, вызывающую 60-70% летальности у мышей. Инфицирующая доза вируса и испытываемая концентрация препарата проверялась не менее чем на 10 мышах. За животными наблюдали в течение 20 дней после заражения, учитывая гибель мышей от гриппа в группах леченых животных и контроле (мышь не получавшие препараты).

Учет результатов опытов проводили по показателям выживаемости в группе леченых по отношению к контрольной, индекса защиты, средней гармонической величине времени жизни мышей

Индекс защиты рассчитывали по формуле:  $[(1 - A)/A] \times 100$ , где  $A = K_{\text{в}} / K_{\text{оп}}$ ,

$K_{\text{в}}$  – процент гибели животных в контроле (мышь зараженные вирусом),  $K_{\text{оп}}$  – процент гибели в опытной группе мышей (вирус и препарат).

Цифровой материал подвергался статистической обработке, позволяющей объективно оценить количественные результаты продолжительности жизни опытных и контрольных животных, рассчитанной по медико-статистической

модели, соответствующей распределению Пуассона с поправкой С. Гарда (Дж. Мейнелл и Э. Мейнелл, 1970).

### **Результаты исследований**

Мышей распределяли в группы по 10 животных в каждой. Было сформировано 3 опытных и 1 контрольная группа – контроль инфицирующей дозы вируса. Результаты исследований представлены в таблице.

В группе мышей, зараженных вирусом и получавших препарат, гибель началась на 5 день после заражения, к 7 дню гибель мышей в группе зараженных вирусом прекратилась.

Относительная средняя продолжительность жизни в группе контроля вируса составила 8,1 дня при 70,0% гибели.

Препарат «Стелланин» (1,3-диэтилбензимидазолия трийодид) оказывает защитное действие в отношении экспериментальной гриппозной инфекции при всех схемах введения препарата и вируса.

При профилактическом применении Стелланина за 24 часа до заражения вирусом защита составила 57,1, продолжительность жизни увеличилась до 17,5.

Результаты опыта показали, что при одновременном введении препарата и вируса выживаемость инфицированных мышей составила 50,0 %. Относительная средняя продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем увеличилась до 11,5 дней, а индекс защиты составил 28,6.

При лечебной схеме введения препарата выживаемость инфицированных мышей составила 60,0 %. Относительная средняя продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем увеличилась соответственно до 16,0 дней. Индекс защиты составил 42,9.

### **Заключение**

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что препарат «Стелланин» (активная фармацевтическая субстанция – 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид) обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) при экспериментальной гриппозной инфекции в условиях его применения при всех схемах введения.

Изучение противовирусной активности препарата "Стелланин" (1,3-диэтилбензимидазолия трийодид) в отношении вируса гриппа на модели экспериментальной инфекции у мышей.

Схема введения препарата относительно инфицирования	Летальность (сутки после заражения/ n)											Всего животных в группе (n)	Общая летальность (%)	Средняя продолжительность жизни (сутки)		Индекс защиты (%)
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	20			Дни	По сравнению с контролем	
За 24 часа	2	1										10	30,0	17,5	+9,4	57,1
Одновременно	2	2	1									10	50,0	11,5	+3,4	28,6
Через 24 часа после	1	1	2									10	40,0	16,0	+7,9	42,9
Мыши, зараженные вирусом	3	3	1									10	70,0	8,1	-	-