



(51) МПК
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
C07C 50/32 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/122 (2019.05); A61P 31/14 (2019.05); A61P 31/22 (2019.05); C07C 50/32 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018129038, 06.08.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 06.08.2018

Дата регистрации:
 21.08.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.08.2018

(45) Опубликовано: 21.08.2019 Бюл. № 24

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-кт 100 лет
 Владивостоку, 159, ФГБУН Тихоокеанский
 институт биоорганической химии им. Г.Б.
 Елякова ДВО РАН, зав. патентным отделом
 Стадниченко Н.И.

(72) Автор(ы):

Крылова Наталья Владимировна (RU),
 Леонова Галина Николаевна (RU),
 Федореев Сергей Александрович (RU),
 Мищенко Наталья Петровна (RU),
 Васильева Елена Андреевна (RU),
 Лавров Вячеслав Федорович (RU),
 Свитич Оксана Анатольевна (RU),
 Эбралидзе Линна Константиновна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение науки Тихоокеанский институт
 биоорганической химии им. Г.Б. Елякова
 Дальневосточного отделения Российской
 академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU),
 Федеральное государственное бюджетное
 научное учреждение
 "Научно-исследовательский институт
 эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.
 Сомова" (ФГБНУ "НИИ ЭМ имени Г.П.
 Сомова") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: US 20160082050 A1, 24.03.2016. EP
 0759301 A2, 26.02.1997. П.В. Ершов и др.
 Биосенсорный анализ взаимодействия
 потенциальных ингибиторов димеризации с
 протеазой ВИЧ-1. Биомедицинская химия,
 2009, 55(4), с.462-478. US 6384084 B2, 07.05.2002.

(54) Средство, обладающее противовирусным действием в отношении вирусов клещевого энцефалита и герпеса простого I типа

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области фармакологии, а именно к применению гистохрома в качестве средства, обладающего противовирусным действием в отношении

вирусов клещевого энцефалита и герпеса простого I типа. Гистохром является высокоэффективным вирулицидным средством. 1 ил., 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
C07C 50/32 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/122 (2019.05); A61P 31/14 (2019.05); A61P 31/22 (2019.05); C07C 50/32 (2019.05)(21)(22) Application: **2018129038, 06.08.2018**(24) Effective date for property rights:
06.08.2018Registration date:
21.08.2019

Priority:

(22) Date of filing: **06.08.2018**(45) Date of publication: **21.08.2019 Bull. № 24**

Mail address:

690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let Vladivostoku,
159, FGBUN Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Elyakova DVO
RAN, zav. patentnym otdelom Stadnichenko N.I.

(72) Inventor(s):

**Krylova Natalya Vladimirovna (RU),
Leonova Galina Nikolaevna (RU),
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU),
Mishchenko Natalya Petrovna (RU),
Vasileva Elena Andreevna (RU),
Lavrov Vyacheslav Fedorovich (RU),
Svitich Oksana Anatolevna (RU),
Ebralidze Linna Konstantinovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Elyakova
Dalnevostochnogo otdeleniya Rossijskoj
akademii nauk (TIBOKH DVO RAN) (RU),
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
nauchnoe uchrezhdenie
"Nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii
i mikrobiologii im. G.P. Somova" (FGBNU "NII
EM imeni G.P. Somova") (RU)**

(54) AGENT POSSESSING ANTIVIRAL ACTION AGAINST TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUSES AND HERPES SIMPLEX TYPE I

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: present invention refers to pharmacology, namely to application of histochrome as an agent possessing antiviral action against tick-borne encephalitis viruses and herpes simplex type I.

Histochrome is a high-effective virucidal agent.

EFFECT: what is presented is an agent exhibiting antiviral action against tick-borne encephalitis viruses and herpes simplex type I viruses.

1 cl, 1 dwg, 2 tbl

Изобретение относится к области фармакологии и касается средства, обладающего активностью в отношении РНК-содержащего вируса - вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) и ДНК-содержащего вируса - вируса герпеса простого 1 типа (ВГП-1).

5 Возрастание доли вирусных инфекций в структуре общей инфекционной заболеваемости населения достигает 90%, а отсутствие вакцинных и противовирусных препаратов при многих вирусных инфекциях является одной из самых серьезных проблем современного здравоохранения. Вирусные заболевания представляют собой общую угрозу здоровью населения во всем мире. Вирусы, содержащие геном в виде РНК, а также ДНК, вызывают целый ряд серьезных заболеваний животных и являются наиболее 10 опасными для человека. Опасность эпидемий и пандемий, вызванных РНК- и ДНК-содержащими вирусами, делает разработку новых противовирусных препаратов и новых средств и способов их инактивации одной из наиболее актуальных задач сегодняшнего дня.

В качестве средств инактивации вирусов используют целый ряд химических 15 соединений, которые различаются механизмами действия, токсичностью и эффективностью инактивации вируса [1]. Трудность заключается в создании препаратов, избирательно подавляющих репродукцию вируса и не затрагивающих процессы жизнедеятельности клеток и всего организма в целом. Большинство противовирусных препаратов, ингибирующих вирусспецифические процессы, тесно связанные с 20 метаболизмом, энергетическим обменом и ферментативными реакциями в клетке, практически всегда оказывают токсическое воздействие и на саму клетку.

Как правило, имеющиеся в терапевтической практике препараты обладают довольно низкой эффективностью. Они имеют узкий спектр действия (в лучшем случае, в пределах 25 одного семейства, т.е. «один вирус/один препарат») и к ним часто формируется резистентность у патогенных вирусов. Таким образом, становится актуальным поиск нетоксичных, эффективных противовирусных препаратов с широким спектром действия.

Известно противовирусное средство ацикловир (2-амино-9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он), которое является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина, нормального компонента ДНК. Ацикловир эффективное средство 30 в отношении вирусов ВГП-1, опоясывающего герпеса (лишай) и ветряной оспы. В культуре клеток ацикловир обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов ВГП-1, а также ВГП-2, Varicella zoster, Эпштейна-Барр и цитомегаловируса [2].

35 Препарат имеет ряд существенных недостатков: у пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к появлению резистентных штаммов вирусов, поэтому дальнейшее лечение ацикловиром может быть неэффективным. Длительное применение препарата приводит к нарушению функции почек и вызывает острую почечную недостаточность.

Известно противовирусное средство растительного происхождения панавир [3, 4]. 40 Препарат является высокомолекулярным полисахаридом, относится к классу гексозных гликозидов. Он повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям, укрепляет иммунную систему, способствует индукции синтеза интерферона. Препарат применяется при лечении герпесвирусных инфекций различной локализации, а также при лечении клещевого энцефалита с целью снижения вирусной нагрузки и 45 снятия неврологической симптоматики в составе комплексной терапии. Недостатком препарата панавир является отсутствием у него вирулицидного действия.

Известно средство - 7,3'-дисульфат лютеолина, получаемое из водно-этанольного экстракта морских трав семейства Zosteraceae, которое обладает противовирусным

действием в отношении ВКЭ [5].

Известны такие средства, как йодантипирин, а также экзополисахарид из морских бактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens* штамм КММ 156, обладающие противовирусной активностью в отношении ВКЭ [6, 7].

5 Однако, вышеприведенные в качестве аналогов препараты, имеющие разные механизмы действия, не обладают высокой вирулицидной активностью по отношению к ВКЭ.

В качестве прототипа выбран оксолин - 2,2,3,3-тетрагидрокси-2,3-дигидро-1,4-нафтохинон - наиболее близкий по химической структуре к заявляемому средству.
10 Химиотерапевтические препараты на основе оксолина обладают вирулицидным действием на вирусы гриппа, вируса герпеса простого 1 типа, аденовирусы инфекционных бородавок. Они также используются для профилактики и терапии респираторных вирусных инфекций [8-10].

15 Однако оксолин недостаточно эффективен в отношении ВГП-1. Сведений о его активности против ВКЭ не обнаружено.

Расширение арсенала эффективных и малотоксичных средств для профилактики и лечения вирусов ВКЭ и ВГП-1 является в настоящее время актуальной задачей.

Технический результат, обеспечиваемый изобретением, заключается в использовании гистохрома в качестве средства, активного как в отношении вируса клещевого энцефалита (РНК-содержащий вирус), так и вируса герпеса простого 1 типа (ДНК-содержащий вирус). Гистохром проявляет себя как высокоэффективное вирулицидное и умеренное вирусиндуцирующее средство.

25 Препарат Гистохром[®] представляет собой лекарственную форму индивидуального вещества - природного хиноидного пигмента морских ежей эхинохрома А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон) (номер государственной регистрации Р №002362/01-2003).

30 Известно применение гистохрома для лечения заболеваний глаз и сердца. Гистохром[®] в лекарственной форме раствор для инъекций 0,02 мг/мл применяется в качестве средства для лечения дистрофических заболеваний сетчатки и роговицы, диабетической ретинопатии сетчатки, показан при кровоизлияниях в стекловидное тело, сетчатку, переднюю камеру, при дисциркуляторных нарушениях в центральной артерии и вене сетчатки (номер государственной регистрации Р №002363/02-2003) [11].

35 В лекарственной форме раствор для внутривенного введения 10 мг/мл Гистохром[®] применяют в кардиологии при остром инфаркте миокарда в сочетании с тромболитическими препаратами для устранения вызываемых ими реперфузионных осложнений, для уменьшения размеров инфаркта миокарда и для профилактики реперфузионного поражения миокарда (номер государственной регистрации Р №002363/01-2003) [12, 13]. Эти лекарственные средства запатентованы в США [14, 15] и странах
40 Европейского союза [16, 17].

Известно применение препарата Гистохром[®] для лечения геморрагического инсульта [18], а также применение в качестве средства для лечения ишемии сосудов головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения [19].

45 Известно применение гистохрома в качестве диуретического средства [20].

Указание на использование препарата Гистохром[®] в качестве противовирусного средства в отношении клещевого энцефалита и герпеса простого I типа в доступной патентной и другой научно-технической литературе не найдено и обнаружено авторами впервые. Новая функция гистохрома не вытекает с очевидностью из его известных

свойств и состава.

Противовирусная активность гистохрома в отношении наиболее распространенного на территории Российской Федерации флавивируса - ВКЭ, а также против ВГП-1 была определена экспериментальным путем. Изобретение будет понятно из следующего

5 описания.

Используемые вирусы и культуры клеток.

РНК-содержащий вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) (штамм Dal'negorsk дальневосточного субтипа) был выделен в лаборатории флавивирусных инфекций НИИ

10

эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова в 1973 году из мозга умершего

15

больного с очаговой формой. Его номер полногеномной последовательности в GenBank - FJ402886 [21, 22]. Использована 10% вируссодержащая суспензия мозга мышей-сосунков, инфицированных этим штаммом (10 пассажей). Титр ВКЭ составил $10^{8,8}$ TCID₅₀/мл. ДНК-содержащий вирус герпеса (ВГП-1, штамм VR3) получен из

Национальной коллекции вирусов США (Rockville, Maryland, USA). Штамм ВГП-1

прошел 5-7 последовательных пассажей на культуре клеток Vero. Титр ВГП-1 составил

$10^{8,25}$ TCID₅₀/мл.

20

Изучение противовирусной активности препаратов по отношению к ВКЭ проводилось на перевиваемой культуре клеток почек эмбриона свиньи (СПЭВ),

25

выращенных в стандартной питательной среде «199» с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (ПанЭко, Россия) и 100 ЕД/мл гентамицина при 37°C в СО₂-инкубаторе, в поддерживающей среде концентрация FBS была снижена до 1%.

Исследования антигерпетической активности препаратов проводилось на

30

перевиваемой клеточной линии почек африканской зеленой мартышки Vero. Клетки

выращивали в полной культуральной среде DMEM с добавлением 5-10% фетальной сыворотки телят, 0,008% раствора гентамицина сульфата и глутамин при 37°C в СО₂-инкубаторе. Во всех экспериментах концентрация клеток составила 10⁴ кл/мл.

Исследуемые препараты:

35

Гистохром[®] - раствор 10 мг/мл в ампуле (производство ТИБОХ ДВО РАН).

Препараты сравнения:

Оксолин[®] (ОАО «Биосинтез», Россия);

Плацебо - композиция антиоксидантов, содержащая аскорбиновую кислоту (99,8%,

40

фарм., AppliChem, Германия) и α-токоферол (≥96%, Ph. Eur. Carl Roth, Германия) в массовом соотношении 5:1.

Тестируемые препараты, кроме гистохрома, растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO, Sigma, USA) и хранили при -20°C. Стоковые растворы (10 мг/мл) препаратов разводили соответствующей клеточной культуральной средой, конечная концентрация

DMSO в рабочих растворах составляла 0,5%.

Определение цитотоксичности.

Цитотоксичность препаратов оценивали по жизнеспособности СПЭВ и Vero клеток с использованием МТТ-теста [23, 24]. Монослой клеток (2×10⁴ клеток/лунку),

45

выращенных в 96-луночных планшетах, обрабатывали различными концентрациями (от 0 до 400 мкг/мл) тестируемых препаратов, необработанные клетки служили контролем. Клетки культивировали при 37°C в СО₂-инкубаторе в течение 6 сут. После инкубации к монослою клеток добавляли по 20 мкл/лунку раствора МТТ (метилтиазолилтетразолий бромид, Sigma, USA) с концентрацией 5 мг/мл, оставляли

на 2 ч при 37°C, затем прибавляли изопропиловый спирт, подкисленный 0,4М HCl (150 мкл/лунку). Оптическую плотность (ОП) измеряли при 540 нм на 96-луночном ридере (Labsystems Multiskan RC, Finland). Жизнеспособность клеток рассчитывали как (ОП_о)/(ОП_к)×100%, где ОП_о - оптическая плотность клеток, обработанных тестируемыми препаратами, ОП_к - оптическая плотность необработанных клеток. Значение 50% цитотоксической концентрации (CC₅₀) определяли с помощью регрессионного анализа как концентрацию препарата, которая уменьшала количество жизнеспособных клеток на 50% по сравнению с контролем клеток.

Определение противовирусной активности.

Противовирусную активность определяли по ингибированию цитопатогенного действия (ЦПД) вируса с помощью инвертированного микроскопа (Биолам П-1, ЛОМО, Россия) и с использованием МТТ-теста. Препараты исследовали в диапазоне концентраций от 0 до 400 мкг/мл и при нескольких инфицирующих дозах вируса (от 10¹ до 10³ TCID₅₀/мл). Каждую инфицирующую дозу вируса соединяли с различными концентрациями соединений в соотношении 1:1, инкубировали 1 ч при 37°C. Затем наносили на монослой клеток (2×10⁴ клеток/лунку), выращенных в 96-луночных планшетах, и культивировали в течение 6 суток при 37°C в CO₂-инкубаторе.

Противовирусную активность препаратов (при каждой инфицирующей дозе вируса) оценивали по степени ингибирования (IR) вируса препаратом, по 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) и по селективному индексу (SI).

IR рассчитывали по формуле: $IR = (ОП\text{ опыт} - ОП\text{ вир. контроль}) / (ОП\text{ кл. контроль} - ОП\text{ вир. контроль}) \times 100\%$. В качестве контроля клеток использовали клетки, необработанные вирусом и препаратами, а контролем вируса служили клетки, необработанные препаратами.

IC₅₀ определяли как концентрацию препарата, которая ингибировала цитопатогенное действие вируса на 50% по сравнению с контролем с помощью регрессионного анализа зависимости степени ингибирования вируса (IR) в % от концентрации препарата.

Индекс селективности (SI) - терапевтический индекс препарата, рассчитывали как отношение CC₅₀ к IC₅₀.

Противовирусная активность исследуемых препаратов в отношении вируса клещевого энцефалита.

На основании результатов МТТ-анализа для каждого препарата в отношении клеточной культуры СПЭВ была рассчитана 50% цитотоксическая концентрация (CC₅₀). Основные показатели противовирусной активности в отношении различных инфицирующих доз вируса клещевого энцефалита представлены в таблице 1.

Противовирусная активность исследуемых препаратов в отношении вируса клещевого энцефалита

Препарат	Цитотоксичность CC_{50} , мкг/мл	Вирусинфицирующая доза ($TCID_{50}/мл$)	Ингибирующая концентрация IC_{50} , мкг/мл	Терапевтический индекс препарата (SI)
Гистохром	54,4±1,8	10^1	10,7±1,2	5,2±0,5
		10^2	21,8±2,6	2,5±0,2
		10^3	39,8±5,2	1,3±0,1
Оксолин	104,6±6,1*	10^1	74,5±8,2*	1,4±0,2*
		10^2	95,1±10,0*	1,1±0,1*
		10^3	174,3±19,4*	0,6±0,1*
Плацебо	521,7±5,3*	10^1	526,9±50,6*	0,99±0,2*
		10^2	1304±145*	0,4±0,1*
		10^3	-	-

Примечание: * - статистически значимые различия между показателями гистохрома и остальными препаратами ($p \leq 0,05$).

Как видно из представленных данных, оксолин и плацебо были менее цитотоксичны по отношению к культурам клеток СПЭВ, чем гистохром ($p \leq 0,05$).

Однако препарат гистохром проявляет более высокую противовирусную активность в отношении вируса КЭ, чем препараты сравнения. Так, подавление репликации вируса при всех инфицирующих дозах происходит при значимо меньших ингибирующих концентрациях (IC_{50}) гистохрома, чем оксолина и плацебо, а следовательно, селективный индекс (SI) гистохрома, характеризующий эффективность действия препарата, значимо выше, чем таковые показатели для оксолина и плацебо ($p \leq 0,05$). Например, гистохром ингибировал репликацию вируса при инфицирующей дозе ВКЭ - 10^2 $TCID_{50}/мл$ в концентрации $IC_{50}=21,8 \pm 2,6$ мкг/мл, при этом его SI был равен $2,5 \pm 0,2$; эти показатели у оксолина составляют $IC_{50}=95,1 \pm 10,0$ мкг/мл и SI - $1,1 \pm 0,1$, а у плацебо - $IC_{50}=1304 \pm 145$ мкг/мл и SI= $0,4 \pm 0,1$.

Противовирусная активность исследуемых препаратов в отношении вируса герпеса простого 1 типа.

На основании результатов МТТ-анализа для каждого препарата в отношении клеточной культуры Vero была рассчитана 50% цитотоксическая концентрация (CC_{50}) и основные показатели противовирусной активности в отношении различных инфицирующих доз вируса герпеса простого I типа, как описано выше. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Противовирусная активность исследуемых препаратов в отношении вируса герпеса простого I типа

Препарат	Цитотоксичность (CC ₅₀), мкг/мл	Вирусинфицирующая доза (TCID ₅₀ /мл)	Ингибирующая концентрация (IC ₅₀), мкг/мл	Терапевтический индекс препарата (SI)
Гистохром	60,5±3,1	10 ¹	8,9±0,9	6,8±0,6
		10 ²	18,8±2,1	3,2±0,3
		10 ³	40,3±4,4	1,5±0,1
Плацебо	530,9±9,4*	10 ¹	482,5±53,1*	1,1±0,1*
		10 ²	885±97*	0,6±0,1*
		10 ³	-	-

Примечание: * - статистически значимые различия между показателями гистохрома и остальными препаратами ($p \leq 0,05$).

Как видно из таблицы 2, гистохром намного эффективнее подавляет репликацию вируса герпеса 1 типа, чем плацебо. Гистохром проявляет более высокую токсичность (CC₅₀=60,5±3,1 мкг/мл) и подавляет вирус при более низких концентрациях, чем плацебо (CC₅₀=530,9±9,4 мкг/мл), и соответственно имеет более высокий терапевтический индекс, примерно в 6 раз больше.

При инфицирующей дозе 10² TCID₅₀/мл вируса герпеса IC₅₀ гистохрома составляет 18,8±2,1 мкг/мл, а терапевтический индекс равен 3,2±0,3, что значительно выше, чем у плацебо (IC₅₀=885±97 мкг/мл и SI=0,6±0,1).

Сравнительную противовирусную эффективность гистохрома, оксолина и плацебо определили при одной инфицирующей дозе вирусов ВКЭ и ВГП-1 - 10² TCID₅₀/мл и одинаковой концентрации препаратов - 20 мкг/мл на разных стадиях жизненного цикла вирусов. Исследовали вирулицидное действие - воздействие препаратов на сами вирусы, профилактическое действие - перед заражением вирусами клетки предварительно обрабатывали препаратами, и ингибирующее действие - эффективность препаратов на ранней стадии репликации вируса. Противовирусную активность препаратов оценивали по степени ингибирования цитопатогенного действия вирусов с помощью МТТ-теста, как описано выше.

Вирулицидная активность исследуемых соединений.

Вирусы обрабатывали раствором исследуемых препаратов в соотношении 1:1, инкубировали 1 ч при 37°C, затем наносили на монослой клеток и инкубировали в течение 6 суток при 37°C в CO₂-инкубаторе.

Профилактическая активность исследуемых соединений.

Монослой клеток обрабатывали исследуемыми препаратами в течение 1 ч при 37°C, затем инфицировали вирусом и культивировали в течение 6 суток при 37°C в

СО₂-инкубаторе.

Вирусингибирующая активность исследуемых соединений.

Монослой клеток инфицировали вирусом и выдерживали в течение 1 ч (для вируса КЭ) либо 10-15 мин (для вируса ВГП-1) при 37°C, затем клетки обрабатывали исследуемыми препаратами и в течение 6 суток культивировали при 37°C в СО₂-инкубаторе.

На фигуре представлены результаты определения вирулицидной, профилактической и вирусингибирующей активности препаратов в отношении вируса клещевого энцефалита и вируса герпеса простого 1 типа. * - Статистически значимые различия между показателями гистохрома и плацебо ($p \leq 0,05$).

Установлено, что при предварительной обработке вирусов препаратом гистохром (вирулицидная активность), максимальная степень ингибирования ВКЭ и ВГП-1 составляет 78% и 96%, соответственно, а при применении плацебо - 30%.

Внесение исследуемых препаратов за 1 ч до инфицирования клеток не оказало значимого эффекта на репродукцию вируса. Степень ингибирования вирусов при профилактическом применении гистохрома и плацебо в отношении ВГП-1 составляет меньше 30% и а для вируса ВКЭ меньше 20%.

При воздействии препарата гистохром на ранней стадии репликации вирусов ВКЭ и ВГП-1, гистохром проявил умеренное вирусингибирующее действие (более 35%), а плацебо не проявляло активности.

Таким образом, впервые показано, что гистохром проявляет противовирусную активность в отношении вирусов клещевого энцефалита и герпеса простого 1 типа и является высокоэффективным вирулицидным средством.

Литература

1. De Benedictis P, Beato M.S. et al. Zoonoses Public Health. 2007. Vol. 54, N 2. P. 51-68
2. Kresge N., Simoni R. Developing the Purine Nucleoside Analogue Acyclovir: the Work of Gertrude B. Elion. Journal of Biological Chemistry 2008. Vol. 283. N 19. P.
3. Масюкова С.А. Противовирусная терапия при лечении рецидивирующего генитального герпеса. Пособие для врачей. М.: Медицина. 2000. С. 1-4.
4. Герасимчук Е.В. Опыт применения панавира при герпесвирусной и папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2006. №4. С. 77-80.
5. RU 2432959 C1, 10.11.2011
6. RU 2141826 C1, 27.11.1999
7. RU 2651777 C1, 23.04.2018
8. Glushkov R.G., Gus'kova T.A., Nikolaeva I.S. et. al. The original domestic drug oxolin: refined structure of the drug and summarized experience of oxolin ointment use in medicine // Pharm. Chem. Journal. 1999. Vol. 33, N 9. P. 508-514.
9. RU 2616523 C1, 17.04.2017
10. RU 2618417 C1, 03.05.2017
11. RU 2134107 C1, 10.08.1999
12. RU 2137472 C1, 23.04.1999
13. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. Москва. 2001. «Ремедиум», Т. 2. С. 171.
14. US 6384084 B2, 07.05.2002
15. US 6410601 B2, 25.06.2002
16. EP 1121929 A1, 08.08.2001

17. EP 1121930, A1, 08.08.2001

18. RU 2266737 C1, 27.12.2005

19. RU 2625740 C1, 18.07.2017

20. RU 2408367 C1, 10.01.2011

5 21. Belikov S.I., Kondratov I.G., Potapova U.V. et al. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. PLoS One 2014. T: 9
Вып. 4. e94946.

22. Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Kondratov I.G. et al. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent
10 and clinical forms of infection. Virus Res. 2014. Vol. 189. P. 34-42.

23. Bastos J.C.S., de Menezes C.B.A. et al. Antiviral Activity of Marine Actinobacteria against Bovine Viral Diarrhea Virus, a Surrogate Model of the Hepatitis C Virus. RRJMB. 2015. Vol. 4,
N 4. P. 55-62.

24. Matsuda M., Shigeta S., Okutani K. Antiviral activities of marine Pseudomonas
15 polysaccharides and their oversulfated derivatives. Mar. Biotechnol. 1999. Vol. 1. P. 68-73.

(57) Формула изобретения

Применение гистохрома в качестве средства, обладающего противовирусным
действием в отношении вирусов клещевого энцефалита и герпеса простого I типа.

20

25

30

35

40

45

