

Изучение эффективности Рибавирина® при экспериментальной форме тяжёлого острого респираторного синдрома

С. Я. ЛОГИНОВА, В. Н. ЩУКИНА, *С. В. БОРИСЕВИЧ, Р. А. ХАМИТОВ¹, В. А. МАКСИМОВ

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, *Сергиев Посад*

¹ ООО «Международный биотехнологический центр «Генериум»

Studying The Effectiveness of Ribavirin® in The Experimental Form of Severe Acute Respiratory Syndrome

S. YA. LOGINOVA, V. N. SHCHUKINA, *S. V. BORISEVICH, R. A. HAMITOV¹, V. A. MAKSIMOV

48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, *Sergiev Posad*

¹ ООО International Biotechnology Center «Generium»

Эффективность Рибавирина® оценивали по достоверности снижения тяжести течения заболевания и коэффициенту лечебного действия препаратов на пике патологического процесса, рассчитанных по следующим показателям: накоплению вируса в лёгких, снижению степени поражения лёгких, снижению выраженности изменений количественной и качественной характеристики белой крови, снижению выраженности изменений биохимических показателей крови. Рибавирин® наиболее эффективен при применении его по схеме экстренной профилактики в дозе 20 мг/кг (коэффициент лечебного действия 70%); в дозе 40 мг/кг — по лечебно-профилактической схеме (коэффициент лечебного действия 60%). Увеличение дозы Рибавирина® не способствовало повышению лечебной эффективности препарата.

Ключевые слова: Рибавирин®, тяжёлый острый респираторный синдром, профилактика, коэффициент лечебного действия.

The effectiveness of Ribavirin® was evaluated by the certainty of disease severity reduction and the coefficient of therapeutic action of drugs at the peak of the pathological process calculated by the following indicators: accumulation of the virus in the lungs, lung damage degree reduction, reduction observed in the severity of changes in the quantitative and qualitative characteristics of white blood, as well as the severity of changes in biochemical blood parameters. Ribavirin® is most effective when used according to the emergency prevention regimen at a dose of 20 mg/kg (therapeutic action coefficient — 70%); at a dose of 40 mg/kg according to the therapeutic and prophylactic regimen (therapeutic action coefficient — 60%). Increasing the dose of Ribavirin® did not contribute to the therapeutic effectiveness of the drug.

Keywords: Ribavirin®, severe acute respiratory syndrome, prevention, therapeutic action coefficient.

Введение

Тяжёлый острый респираторный синдром — коронавирусная инфекция, характеризующаяся скоротечным развитием заболевания. Болезнь начинается с повышения температуры, головной боли, слабости, в ряде случаев отмечены симптомы поражения верхних дыхательных путей [1, 2]. Анализ клинических показателей свидетельствует о том, что в течение первых дней заболевания часто выявляется лимфопения и тромбоцитопения, а также повышение ряда биохимических показателей в сыворотке крови больных (креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аминотрансфераза) [2, 3].

Средства профилактики и терапии этого заболевания отсутствуют. Были попытки лечения па-

циентов с использованием антибиотиков (азитромицин, доксициклин, эритромицин, рифампицин, левофлоксацин и тетрациклин), а также с помощью многочисленных противовирусных препаратов (рибавирин, глюкокортикостероидные препараты, человеческие интерфероны) [4–9].

Таким образом, специалистами выявлен очень узкий круг эффективных лекарственных препаратов в отношении ТОРС на этапе доклинической оценки их эффективности (*in vitro*) [9–11]. В последние годы выявили ещё один коронавирус — возбудитель заболевания ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [12]. Поэтому актуальность поиска эффективных медицинских средств защиты населения РФ в отношении этого заболевания несомненна.

Материал и методы

Вирусы. В работе использовали вирус тяжёлого острого респираторного синдрома, штамм СоД, выделенный специалистами ВЦ НИИМ (ныне ФГБУ «48 Центральный научно-

исследовательский институт») из носоглоточного смыва больного ТОРС из Благовещенска [13]. Хранился при температуре минус $(70,0 \pm 1,0)^\circ\text{C}$ в лиофилизированном виде.

Культура клеток. Использована перевиваемая культура клеток почек зелёных мартышек — Vero E6. В качестве среды поддержания использовали полусинтетическую среду (ПС-4) на растворе Хенкса, содержащую 2% сыворотки крупного рогатого скота, соответственно.

Исследуемый препарат. Рибавирин® — препарат (1- β -D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) производства Dragon Hwa ChemPharm Co. Limited, серия 20031110. Перед применением препарат растворяли в физиологическом растворе. Рибавирин вводили по схемам: профилактики, лечебно-профилактической, лечебной.

Лабораторные животные. Использованы сирийские хомяки массой 40–60 г. Животных заражали перорально в дозе 5,0 lg БОЕ. Сразу после инфицирования животным всех групп вводили линкомицин в дозе 10^3 ед. внутримышечно [8]. Наблюдение за инфицированными животными проводили в течение 21 сут, контролировали клинические признаки заболевания, гибель животных. На 2-, 4-, 6- и 10-е сутки у инфицированных животных тотально отбирали кровь для проведения гематологических и биохимических исследований.

Токсичность исследуемых препаратов оценивали на неинфицированных сирийских хомяках.

Оценка противовирусной эффективности Рибавирина® осуществлена в соответствии с требованиями Руководства МЗ РФ [14].

Основными критериями оценки эффективности являлись показатели снижения уровня накопления вируса в лёгких (Δlg) и уровня лейкоцитоза, нормализация биохимических показателей крови (аланинаминотрансфераза — АлАТ, аспартатаминотрансфераза — АсАТ, креатинфосфокиназа — КФК, лактатдегидрогеназы — ЛДГ, мочевины и креатинина) и лейкограммы [15].

Результаты исследования

Основными показателями оценки эффективности Рибавирина® в отношении экспериментальной формы ТОРС у сирийских хомяков являлись: подавление накопления вируса в органе-мишени (лёгком), патологоанатомические изменения внутренних органов, биохимические показатели крови, влияние на динамику изменения суммарного пула лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

Результаты оценки противовирусной эффективности Рибавирина® показывают, что препарат в дозе, составляющей $1/4$ от равноэффективной для человека [3] (20 мг/кг, внутримышечно), наиболее эффективно подавляет размножение вируса в лёгких при применении его по схеме экстренной профилактики (+1,+24,+...+120 ч). В начальные

сроки после инфицирования концентрация вируса в лёгких составляла всего 1,0 lg БОЕ/мл и даже на пике инфекции подавление репродукции вируса было значительным — 2,4 lg. При двукратном введении Рибавирина® по профилактической схеме показано, что препарат активно подавляет репродукцию вируса в первые дни после инфицирования ($\Delta 1,9$ lg), далее его противовирусная эффективность значительно снижается. По-видимому, двукратного введения препарата в низкой концентрации недостаточно для купирования инфекции.

Введение Рибавирина® в исследуемой концентрации по лечебной схеме практически не подавляет репродукцию вируса ТОРС на протяжении всего срока наблюдения, лишь на пике инфекции отмечено незначительное снижение концентрации вируса в лёгких инфицированных животных ($\Delta 1,4$ lg).

Увеличение дозы препарата не способствовало более эффективному подавлению репродукции вируса в лёгких.

Патологоанатомическое обследование инфицированных и леченных сирийских хомяков показало, что при применении Рибавирина® внутримышечно в дозе 20 мг/кг по лечебно-профилактической и профилактической схемам в лёгких опытных групп так же, как и у контрольной группы животных, на 4-е сутки после заражения наблюдаются точечные очаги воспаления и кровоизлияния. В контрольной группе — практически у всех животных; при лечении — у 25%. На 6-е сутки — поражения лёгочной ткани у всех леченных животных были менее выражены, чем у контрольных сирийских хомяков. К 10-м суткам наблюдения поражения лёгких у леченных животных практически отсутствовали.

Следует отметить, что применение Рибавирина® в дозе 20 мг/кг в качестве монопрепарата по схеме профилактики и экстренной профилактики снижает тяжесть течения инфекции по показателю КФК (табл. 1). Лечебный эффект этого препарата по показателю КФК был гораздо менее выражен.

Значимую эффективность по нормализации показателя ЛДГ при экспериментальной инфекции ТОРС у сирийских хомяков выявил препарат

Таблица 1. Влияние Рибавирина® на динамику изменения активности креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови сирийских хомяков, перорально инфицированных вирусом ТОРС, штамм СоД

Схема применения препарата	Суточная доза препарата, мг/кг	Показатель	Активность препарата после инфицирования			
			2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	10-е сутки
-24,-1	20	Креатинфосфокиназа, $X \pm \sigma$, мккат/л	0,39 \pm 0,02	1,26 \pm 0,03	0,58 \pm 0,02	0,49 \pm 0,02
+1,+24,+...+120			0,45 \pm 0,02	0,94 \pm 0,02	0,39 \pm 0,03	0,41 \pm 0,01
+24,+...+144			1,03 \pm 0,03	0,85 \pm 0,04	0,80 \pm 0,02	0,78 \pm 0,06
Контроль (инфицированные)			1,27 \pm 0,04	2,12 \pm 0,03	1,16 \pm 0,05	1,22 \pm 0,02
Контроль (интактные)			0,44 \pm 0,03	0,39 \pm 0,02	0,48 \pm 0,01	0,50 \pm 0,04
-24,-1	20	Лактатдегидрогеназа, $X \pm \sigma$, МЕ/л	243 \pm 9	1063 \pm 18	707 \pm 36	650 \pm 22
+1,+24,+...+120			545 \pm 15	1090 \pm 20	714 \pm 24	602 \pm 14
+24,+...+144			1241 \pm 12	961 \pm 13	645 \pm 15	577 \pm 22
Контроль (инфицированные)			1915 \pm 56	1447 \pm 54	1805 \pm 55	1803 \pm 15
Контроль (интактные)			405 \pm 32	402 \pm 15	409 \pm 13	399 \pm 18

Таблица 2. Влияние Рибавирина® на динамику изменения активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови сирийских хомяков, перорально инфицированных вирусом ТОРС, штамм СоД

Схема применения препарата	Суточная доза препарата, мг/кг	Показатель	Активность препарата после инфицирования			
			2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	10-е сутки
-24,-1	20	Аланинамино- трансфераза, Х±σ, мкМ/(ч·л)	0,62±0,04	0,62±0,02	0,67±0,01	0,68±0,01
+1,+24,...+120			0,54±0,02	0,75±0,02	0,67±0,02	0,67±0,02
+24,...+144			1,04±0,09	1,10±0,06	0,83±0,01	0,81±0,02
-72,-48,-24,-1	40		0,91±0,02	0,85±0,09	0,88±0,02	Нд
-72,-48,-24,+2,+24,...+96			0,56±0,02	0,4±0,04	0,62±0,05	Нд
-72,-48,-24,-1			80	1,32±0,05	1,19±0,6	1,01±0,08
-72,-48,-24,+2,+24,...+96	1,15±0,04			0,85±0,07	0,95±0,05	Нд
Контроль (инфицированные)	1,44±0,18			2,53±0,05	2,01±0,03	2,32±0,04
Контроль (интактные)				0,65±0,08	0,66±0,08	0,69±0,05
-24,-1	20	Аспартатамино- трансфераза, Х±σ, мкМ/(ч·л)	0,93±0,03	0,72±0,02	0,53±0,01	0,60±0,02
+1,+24,...+120			0,78±0,02	0,90±0,03	0,52±0,06	0,59±0,01
+24,...+144			1,59±0,14	1,00±0,07	0,87±0,07	0,85±0,05
-72,-48,-24,-1	40		1,01±0,03	0,90±0,6	0,95±0,05	Нд
-72,-48,-24,+2,+24,...+96			0,54±0,05	0,25±0,02	0,66±0,06	Нд
-72,-48,-24,-1			80	1,54±0,09	1,15±0,,07	1,22±0,04
-72,-48,-24,+2,+24,...+96	0,75±0,02			0,31±0,06	0,54±0,05	Нд
Контроль (инфицированные)	2,14±0,09			2,62±0,04	1,85±0,06	2,23±0,07
Контроль (интактные)				0,71±0,09	0,73±0,09	0,71±0,06

Примечание. Нд — данные отсутствуют.

Рибавирин® при введении его внутримышечно при суточной дозе 20 мг/кг (см. табл. 1). Причём, нормализация ферментативной активности проходила при введении препарата как по профилактической схеме (введение препарата до инфицирования), так и схеме экстренной профилактики (введение препарата после инфицирования). Следует отметить, что активность ЛДГ в значительной степени снижалась даже при применении Рибавирина® по лечебной схеме.

Высокую эффективность в процессе нормализации показателя аминотрансфераз при экспериментальной инфекции ТОРС у сирийских хомяков выявил Рибавирин® при введении его внутримышечно (суточная доза 20 мг/кг).

При профилактике и экстренной профилактике экспериментальной инфекции ТОРС у сирийских хомяков Рибавирином® показатели активности аминотрансфераз соответствовали уровню таковых интактных животных (табл. 2). Следует отметить, что активность аминотрансфераз в значительной степени снижалась даже при применении Рибавирина® по лечебной схеме (в 2,5–3,0 раза). Вместе с тем, коэффициент де Ритиса при длительном применении Рибавирина® снижался, что свидетельствует о неблагоприятном состоянии печени. Это явление было характерно для неинфицированных животных, принимавших Рибавирин®. Следовательно, незначительное снижение коэффициента де Ритиса может быть вызвано токсическим влиянием самого препарата.

При профилактике и экстренной профилактике экспериментальной инфекции ТОРС у сирийских хомяков препаратом Рибавирин® показатели креатинина практически не отличались от таковых у интактных животных (табл. 3).

Исследования показали, что введение инфицированным животным Рибавирина® внутримышечно в дозе 20 мг/кг по профилактической и лечебно-профилактической схемам существенно снижает уровень мочевины в сыворотке крови сирийских хомяков. На пике инфекции концентрация мочевины в сыворотке леченных животных превышала таковой показатель для интактных животных всего в 1,4 раза и к 6-м суткам наблюдения соответствовала норме (см. табл. 3). При применении Рибавирина® по лечебной схеме этот показатель был значительно выше нормы, статистически достоверно ниже, чем у нелеченных животных.

При использовании Рибавирина® (20 мг/кг) по профилактической схеме в начальной фазе заболевания наблюдали лейкопению, которая на пике инфекции сменялась лейкоцитозом и к терминальной фазе наблюдения практически соответствовала норме. Как правило, у животных при воспалении лёгких начальный период болезни характеризуется лейкопенией, при осложнениях — лейкоцитозом [16]. Полученные данные по определению количества лейкоцитов в крови животных опытных и контрольных групп хорошо согласуются с результатами патологоанатомического обследования сирийских хомяков.

Следует отметить, что по степени выраженности лейкоцитоза можно судить о реактивности организма при воспалительных процессах. Выраженный лейкоцитоз свидетельствует, как правило, о хорошей реактивной способности организма. Однако и при значительных лейкоцитозах не всегда прогноз может быть благоприятным, так как состояние жизненно важных органов и систем может быть неудовлетворительным. Поэтому наряду с определением количества лейкоцитов

Таблица 3. Влияние Рибавирина® на динамику изменения креатинина и мочевины в сыворотке крови сирийских хомяков, перорально инфицированных вирусом ТОРС, штамм СоД

Схема применения препарата	Суточная доза препарата, мг/кг	Показатель	Активность препарата после инфицирования			
			2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	10-е сутки
-24,-1	20	Креатинин, мкМ/л, X±σ _x	179,1±0,1	193,8±0,6	191,0±0,2	189,2±0,3
+1,+24,+...+120			183,0±0,2	190,4±0,4	180,4±0,4	179,6±0,2
+24,+...+144			221,0±0,9	201,4±1,2	220,0±0,2	189,9±0,6
-72,-48,-24,-1	40		177,2±1,1	164,9±0,8	188,2±0,6	Нд
-72,-48,-24,+2,+24,...+96			165,2±0,2	166,6±0,6	191,2±0,5	Нд
-72,-48,-24,-1	80		174,3±0,9	171,1±0,6	187,1±0,4	Нд
-72,-48,-24,+2,+24,...+96			159,6±0,6	166,4±0,4	169,4±0,9	Нд
Контроль (инфицированные)			210,0±1,0	255,7±1,0	247,9±0,3	213,5±0,5
Контроль (интактные)				184,5±0,4	181,2±0,8	180,2±0,2
-24,-1	20	Мочевина, мм/л, X±σ _x	4,1±0,3	7,8±0,2	6,4±0,3	6,0±0,2
+1,+24,+...+120			5,6±0,2	7,7±0,4	6,5±0,3	6,3±0,3
+24,+...+144			8,4±0,2	7,9±0,4	8,8±0,6	7,9±0,6
-72,-48,-24,-1	40		7,9±0,3	8,7±0,3	8,2±0,5	Нд
-72,-48,-24,+2,+24,...+96			7,7±0,2	7,0±0,5	7,4±0,6	Нд
-72,-48,-24,-1	80		8,8±0,4	9,2±0,4	9,6±0,2	Нд
-72,-48,-24,+2,+24,...+96			7,6±0,2	7,5±0,5	7,0±0,3	Нд
Контроль (инфицированные)			8,5±0,2	9,1±0,6	10,8±0,3	11,8±0,4
Контроль (интактные)				5,9±0,1	5,4±0,3	5,6±0,1

Примечание. Нд — данные отсутствуют.

уделяют большое внимание соотношению различных групп клеток в лейкоцитарном пуле — лейкоцитарной формуле крови.

Для крови здоровых животных характерно наличие в ней более или менее зрелых форменных элементов. Сдвиг влево, когда в крови появляются молодые формы нейтрофилов, свидетельствует о неблагоприятных изменениях. Таким образом, анализ лейкограммы является ценнейшим методом клинического исследования. В лейкограмме нередко обнаруживаются такие изменения, которые возникают задолго до проявления клинических признаков заболевания и указывают на серьёзные сдвиги в течении развивающегося патологического процесса в организме. Однако при оценке лейкограммы необходимо принимать во внимание все её компоненты.

Анализ лейкограммы крови сирийских хомяков, перорально инфицированных вирусом ТОРС, показывает, что с развитием инфекции у животных наблюдается относительный нейтрофилез (причём, происходит увеличение как сегментоядерных, так и палочкоядерных форм).

Отмечено появление на пике инфекции молодых форм нейтрофилов. Индекс сдвига (ИС) для интактных сирийских хомяков составил 0,11, для инфицированных (на пике инфекции) — 0,24. Таким образом, происходит изменение лейкограммы влево, что характерно для многих тяжёлых инфекций, когда увеличение количества нейтрофилов происходит в основном за счёт увеличения количества палочкоядерных и юных форм. Кроме того, отмечали с 4-х суток снижение относительного количества лимфоцитов.

При применении Рибавирина® (20 мг/кг) по профилактической схеме было отмечено угнетение гранулопоэза и увеличение количества лим-

фоцитов на ранней стадии заболевания (4–6-е сутки после заражения). К 10-м суткам наблюдали значительное увеличение количества нейтрофилов (ИС=1,05) и снижение лимфоцитарной фракции, что свидетельствует о значительном снижении тяжести заболевания. При экстренной профилактике ТОРС у сирийских хомяков препаратом Рибавирин® отмечено угнетение гранулоцитарной фракции лейкоцитов, значительное увеличение количества лимфоцитов в ранний период после инфицирования. В более поздние сроки увеличение количества нейтрофилов как палочкоядерных, так и сегментоядерных, при этом значение ИС составляло 0,52. При лечебном применении препарата Рибавирин® отмечены незначительные колебания нейтрофилов, увеличение количества лимфоцитов. Следует отметить, что лимфоцитоз, как правило, наступает в период выздоровления. Постинфекционный лимфоцитоз, по видимому, связан с повышением функции лимфатической системы или, правильнее сказать, с понижением функции миелоидной системы.

У больных ТОРС с 3 по 14-е сутки заболевания отмечено значительное повышение уровня цитокина — фактора некроза опухоли [1–3]. Были проведены эксперименты по оценке уровня ФНО в сыворотках крови леченых и интактных сирийских хомяков. В связи с отсутствием тест-наборов для оценки уровня ФНО, специфичных для сирийских хомяков, нами были использованы наборы, предназначенные для оценки уровня этого цитокина в сыворотке крови человека. Уровень ФНО в сыворотке здорового человека составил 18 пкг/мл (норма — не выше 50 пкг/мл), у интактных сирийских хомяков — 2 пкг/мл.

У сирийских хомяков, перорально инфицированных вирусом ТОРС, уровень ФНО в сыво-

Таблица 4. Влияние Рибавирина® на динамику изменения креатинина и мочевины в сыворотке крови сирийских хомяков, перорально инфицированных вирусом ТОРС, штамм СоД

Суточная доза препарата	Схема применения препарата	Анализ тяжести течения инфекционного процесса				
		на пике инфекции			в течении всего срока наблюдения	
		сумма баллов	индекс тяжести заболевания	коэффициент лечебного действия, %	значение критерия знаков	уровень значимости лечебной эффективности препарата, <i>p</i>
20 мг/кг	-24 ч, -1 ч	18	0,450	55,0	9/10	0,05
	+1, +24, +...+96	12	0,300	70,0	10/10	0,01
	+24, +...+96	21	0,525	47,5	8/10	Доо
40 мг/кг	-72, -48, -24, -2	20	0,500	50,0	9/10	0,05
	-72, -48, -24, +2, +24, +...+96	16	0,400	60,0	9/10	0,05
80 мг/кг	-72, -48, -24, -2	22	0,550	45,0	8/10	Доо
	-72, -48, -24, +2, +24, +...+96	20	0,500	50,0	9/10	0,05
Контроль (инфицированные)	—	40	1,000	—	0/1	—

Примечание. Доо — достоверные отличия отсутствуют.

ротке крови колебался от 26 до 41 пкг /мл. При использовании Рибавирина® по схемам профилактики и лечения не выявлено существенных различий уровня ФНО в сыворотке крови опытных и контрольных групп животных. При применении препарата по схеме экстренной профилактики отмечено снижение уровня ФНО в 2 раза.

Полученные данные свидетельствуют о более высоком уровне ФНО в сыворотке крови сирийских хомяков, инфицированных вирусом ТОРС, по сравнению с интактными и лечеными животными.

Для анализа влияния исследуемых препаратов на тяжесть течения заболевания ТОРС у экспериментальных животных провели рейтинговую оценку степени выраженности следующих показателей: уровень накопления вируса в лёгких; степень патологоанатомических изменений внутренних органов; количество лейкоцитов; изменения в лейкоцитарной формуле крови; изменение

ферментативной активности КФК, ЛДГ, АсАТ, АлАТ; изменение концентрации мочевины и креатинина. Максимальная выраженность каждого из указанных признаков на пике инфекции (4–6 сут) оценивалась в 4 балла [3].

Применение Рибавирина® в дозе 20 мг/кг по профилактической схеме с вероятностью 95% снижает тяжесть заболевания на 55%; по схеме экстренной профилактики — с вероятностью 99% на 70% (табл. 4). Увеличение дозы Рибавирина® не способствовало повышению протективной эффективности препарата.

Препарат может быть рекомендован для применения в качестве эффективного препарата этиотропной терапии в начальной фазе развития тяжёлого респираторного синдрома.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A. et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA* 2003; 289 (21): 2801–2809.
- Tsang K.W., Ho P.L., Oi G.C. et al. Cluster of cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *New Engl Med* 2003; 348 (20): 1977–1985.
- Liu Z.Y., Li T.S., Wang Z. et al. Clinical features and therapy of 106 cases of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003; 42: 373–377.
- Hensley L., Fritz E., Jahrling P. et al. Interferon- β 1a and SARS coronavirus replication. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (2): 317–319.
- Koren G., King S., Knowles S., Phillips E. Ribavirin in treatment of SARS: A new Trick for an old drug? *Can Med Ass J* 2003; 168 (10): 1231.
- Pak C., Lam C., Li A. et al. Inflammatory cytokine profile in children with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2004; 113 (1): 7–14.
- Tan E.L.C., Ooi E.E., Tan H.C. et al. Inhibition of SARS Coronavirus infection in vitro with clinical approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2004 Apr [cited 2004 February 24]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no4/03-0458.htm>
- Zhao Z., Zhang F., Xu M. et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003; 52: 715–20.
- Zhaori G. Antiviral treatment of SARS: Can we draw any conclusions? *CMAJ* 2003; 169: 11.
- Логонова С.Я., Фалдина В.Н., Борисевич С.В. и др. Изучение эффективности лекарственных препаратов в отношении вируса тяжёлого острого респираторного синдрома *in vitro*. Материалы

- конференции, посвящённой 70-летию Противочумного центра «Противочумные учреждения России и их роль в обеспечении эпидемиологического благополучия населения страны», М.: 2004. — С. 213. / Loginova S.Ja., Faldina V.N., Borisevich S.V. i dr. Izuchenie jeffektivnosti lekarstvennyh preparatov v otnoshenii virusa tjazhelogo ostrogo respiratornogo sindroma *in vitro*. Materialu konferentsii., posvjashhennoj 70-letiju Protivochumnogo centra «Protivochumnye uchrezhdenija Rossii i ih rol' v obespechenii jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija strany». Moskva, 2004; 213. [in Russian]
- Логонова С.Я., Степанова В.Н., Борисевич С.В. и др. Противовирусная эффективность индукторов интерферона и рибавирина в отношении экспериментальной формы тяжёлого острого респираторного синдрома. Тезисы докл. «XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», посвящённый 60-летию победы в Великой отечественной войне 1941–1945 гг. 18–22 апреля 2005 г., Москва. М.: 2005. — С.171. / Loginova S.Ja., Stepanova V.N., Borisevich S.V. i dr. Protivovirusnaja jeffektivnost' induktorov interferona i ribavirina v otnoshenii jeksperimental'noj formy tjazhelogo ostrogo respiratornogo sindroma. Tezisy dokladov «HII Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo», posvjashhennyj 60-letiju pobedy v Velikoj otechestvennoj vojne 1941–1945 gg. 18–22 aprelja 2005g., Moskva. Moskva, 2005; 171. [in Russian]
 - Жуматов К.Х., Кыдырманов А.И. Ближневосточный респираторный синдром (MERS- Middle East Respiratory Syndrome): новая коронавирусная инфекция человека и животных. Биотехнология. Теория и практика. — 2015. — № 3. — С. 4–10. / Zhumatov K.H., Kydyrmanov A.I. Blizhnevostochnyj respiratornyj sindrom (MERS- Middle East Respiratory Syndrome): novaja koronavirusnaja infekcija cheloveka i zhivotnyh. Biotehnologija. Teorija i praktika 2015; 3: 4–10. [in Russian]

13. Сыромятникова С.И., Марков В.И., Максимов В.А., Степанов Н.Н., Борисевич С.В., Меркулов В.А., Васильев Н.Т., Онищенко Г.Г., Писцов М.Н. Штамм СоД вируса тяжёлого острого респираторного синдрома рода *Coronavirus*, предназначенный для разработки средств и методов биологической защиты. Патент РФ № 2263144, 27.10.2005. / Syromjatnikova S.I., Markov V.I., Maksimov V.A., Stepanov N.N., Borisevich S.V., Merkulov V.A., Vasil'ev N.T., Onishhenko G.G., Piscov M.N. Shtamm SoD virusa tjazhelogo ostrogo respiratornogo sindroma roda *Coronavirus*, prednaznachennyj dlja razrabotki sredstv i metodov biologicheskoy zashhity. Patent RF № 2263144, 27.10.2005. [in Russian]
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 2. М.: Минздрав РФ, 2013. / Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' 2. M., Minzdrav RF, 2013. [in Russian]
15. Борисевич С.В., Логинова С.Я., Хамитов Р.А., Максимов В.А., Фалдина В.Н., Сыромятникова С.И. Способ моделирования тяжёлого острого респираторного синдрома у экспериментальных животных. Патент РФ №2280288, 20.07.2006. / Borisevich S.V., Loginova S.Ja., Hamitov R.A., Maksimov V.A., Faldina V.N., Syromjatnikova S.I. Sposob modelirovanija tjazhelogo ostrogo respiratornogo sindroma u jeksperimental'nyh zhivotnyh. Patent RF №2280288, 20.07.2006. [in Russian]
16. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Тяжёлый острый респираторный синдром: новые фрагменты головоломки. Клин микробиол антимикроб химиотер. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 108–123. / Sinopalnikov A.I., Vorob'ev A.V. Tyazhely'j ostryy'j respiratorny'j sindrom: novy'e fragmenty' golovolomki. Klin mikrobiol antimikrob ximioter 2004; 6 (№ 2): 108–123. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Логинова Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад

Шукина Вероника Николаевна — к. б. н., научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, член-корр. РАН РФ, начальник института, ФГБУ «48

ЦНИИ» МО РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад

Хамитов Равиль Авгатович — д. м. н., профессор, генеральный директор ООО МБЦ «Генериум», Москва

Максимов Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, профессор, ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад