

ФАРМАКОДИНАМИКА ПРОТИВООСПЕННОГО ХИМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ НИОХ-14 У МЫШЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ЭКТРОМЕЛИИ

[О. Ю. Мазурков, А. С. Кабанов, М. О. Скарнович, Н. И. Бормотов, М. А. Скарнович,
О. А. Серова, Л. Н. Шишкина](#)

*ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“»
(п. Кольцово, Новосибирская область)*

При интраназальном заражении мышей вирусом эктромелии (ВЭ) оценивали противовирусную эффективность отечественного химического соединения НИОХ-14 по сравнению с противооспенным препаратом ST-246, разработанным SIGA Technologies Inc. (США). Показано, что 50 % эффективные дозы *in vivo* препаратов НИОХ-14 (3,59 мкг/г массы мыши) и ST-246 (5,08 мкг/г массы мыши) достоверно не отличались. Пероральное введение мышам НИОХ-14 за 1 сутки или за 1 ч до заражения ВЭ, а также через 1, 2 и 4 суток после заражения ВЭ и далее в течение 9-ти суток обеспечивало 100 % выживаемость животных. НИОХ-14, так же как ST-246, снижал титры ВЭ в легких, носовой полости, головном мозге, печени, селезенке, почках и поджелудочной железе.

Ключевые слова: ортопоксвирусы, оспа, вирус эктромелии, мыши, противовирусная эффективность, химическое соединение.

Мазурков Олег Юрьевич — младший научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“», рабочий телефон: 8 (383) 363-48-90, e-mail: mazurkov_oyu@vector.nsc.ru

Кабанов Алексей Сергеевич — научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“», рабочий телефон: 8 (383) 363-47-30, e-mail: kabanov@vector.nsc.ru

Скарнович Максим Олегович — научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“», рабочий телефон: 8 (383) 363-48-90, e-mail: skarnovich@vector.nsc.ru

Бормотов Николай Иванович — заведующий лабораторией ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“», рабочий телефон: 8 (383) 363-48-90, e-mail: bormotov_ni@vector.nsc.ru

Скарнович Мария Александровна — младший научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“», рабочий телефон: 8 (383) 363-48-90, e-mail: skarnovich_ma@vector.nsc.ru

Серова Ольга Алексеевна — научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“», рабочий телефон: 8 (383) 363-48-90, e-mail: leksevnaola@mail.ru

Шишкина Лариса Николаевна — доктор биологических наук, заведующий отделом ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“», рабочий телефон: 8 (383)-363-48-90, e-mail:shish@vector.nsc.ru

Введение. Благодаря программе глобальной ликвидации вирус натуральной оспы (ВНО) был элиминирован из окружающей среды [15]. При этом более половины населения Земли лишено иммунитета против ортопоксвирусных инфекций в связи с прекратившейся с 1980 года всеобщей вакцинации против оспы. Вместе с тем, угроза возникновения оспы существует до настоящего времени, поскольку невозможно исключить наличие нелегального хранения ВНО и преднамеренного использования против населения природных или рекомбинантных штаммов ВНО и вируса оспы обезьян (ВОО) в качестве биологического оружия [12]. Кроме того, появление вспышек оспы обезьян в популяции людей в Африке (в 1996–1997 годах в Демократической Республике Конго, в 2005 в Судане) и ее распространение (в 2003 году ВОО был завезен в США с партией экзотических животных — гамбийских или хомячковых крыс) представляет собой серьезную угрозу населению всего мира [4, 12].

Противовирусные препараты, эффективные в отношении ВНО и других патогенных для человека ортопоксвирусов, прежде всего ВОО, могли бы существенно снизить последствия возможного возникновения вспышек оспы. Спектр лечебно-профилактических препаратов, используемых для экстренной профилактики и лечения заболеваний, вызываемых ортопоксвирусами, чрезвычайно ограничен. К этим средствам относятся тиосемикарбазоны, аналоги нуклеозидов, нуклеотидов, ациклические нуклеозиды и нуклеотиды [13]. В настоящее время проводятся клинические испытания двух эффективных биодоступных при пероральном введении противовирусных препаратов: СМХ001 — эфирно-липидного аналога цидофовира с активностью на стадии репликации ДНК, и ST-246 — нового ингибитора выхода вируса из клетки [12].

Недавно в США компанией SIGA Technologies Inc. по лицензии ViroPharma Inc. (Corvallis, Oregon) был разработан противооспенный препарат ST-246® или Tecovirimat™ [15]. ST-246 проявил высокую активность в экспериментах с использованием низших приматов, инфицированных штаммом Zaire-79 (V79-I-005) ВОО [11, 14]. При этом наиболее полное исследование противовирусной эффективности ST-246 было проведено на модели летальной инфекции мышей вирусом экстремелии (ВЭ), который является естественным патогеном для мышей и вызывает у них генерализованное заболевание, называемое мышьиной оспой, аналогичное оспе у человека [9]. Совместно с Новосибирским институтом органической химии Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) нами было получено новое химическое соединение НИОХ-14, обладающее сравнимой с ST-246 активностью в отношении ортопоксвирусов, в том числе ВОО, *in vitro* и *in vivo* [2, 3, 7].

Цель исследования: изучение фармакодинамических показателей противовирусной эффективности НИОХ-14 в экспериментах на мышах, инфицированных ВЭ.

Материалы и методы

Животные. Для экспериментов использовали аутбредных мышей ICR обоего пола массой 12–14 г. Животные содержались при естественном освещении на стандартном рационе со свободным доступом к воде. При выполнении исследований соблюдали «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755) и «Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных» [6].

Вирус. В работе использовали ВЭ, штамм К-1, полученный из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово, Новосибирская обл.). Вирус культивировали в клетках Vero с использованием питательной среды DMEM (ГНЦ ВБ «Вектор», п. Кольцово, Новосибирская обл.). Концентрацию вируса в культуральной жидкости определяли путем титрования методом бляшек в культуре клеток Vero, рассчитывали и выражали в десятичных логарифмах бляшкообразующих единиц (lg БОЕ/мл) [1, 16]. Концентрация вируса в использованных в работе образцах составляла $5,63 \pm 0,04$ lg БОЕ/мл. Нарботанные и использованные в работе серии ВЭ с указанным титром хранили при температуре -70 °С. Величина ЛД₅₀ ВЭ для мышей была равна 1,57 lg БОЕ/гол. Заражение мышей ВЭ производили интраназально (и/н) по 40 мкл суммарно в обе ноздри в дозе 10 ЛД₅₀, что составляло 2,57 lg БОЕ/гол.

Химические соединения. В работе было использовано химическое соединение НИОХ-14 (7-[N`-(4-трифторметилбензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло[3.2.2.0^{2,4}]нон-8-ен-6-карбоновая кислота), синтезированное в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН [14], с высокой активностью в отношении ортопоксвирусов, ранее описанной нами, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [2, 3, 7]. В качестве положительного контроля использовали химическое соединение с установленной противооспенной активностью — ST-246 (4-трифторметил-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-октагидро-1,3-диоксо-4,6-етеноциклопроп[*f*]изоиндол-2(1H)-ил)-бензамид) [15], синтезированное в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по описанной методике [10].

Введение химически синтезированных препаратов при инфицировании мышей ВЭ. При оценке 50 % эффективной дозы (ЭД₅₀) НИОХ-14 вводили перорально 1 раз в сутки в дозах 0,78; 1,56; 3,12; 6,25; 12,5; 25,0; 50,0 мкг/г массы мыши через 1 ч после заражения и далее в течение 9-ти суток после заражения животных. Группе контрольных животных, инфицированных ВЭ, перорально вводили плацебо-раствор, содержащий 0,75 % метилцеллюлозы и 1 % твина-80. За животными наблюдали в течение 21-х суток после заражения ВЭ, ежедневно регистрируя количество павших мышей, определяли долю павших животных, подсчитывали коэффициент защиты (КЗ = процент павших в контроле — процент павших в опыте) и среднюю продолжительность жизни (СПЖ). При определении СПЖ в каждой группе учитывали число животных, проживших определенное количество дней после заражения до гибели и число выживших животных. За максимальную продолжительность жизни выживших животных принимали 21 сутки после заражения ВЭ, т. е. гарантированное время прекращения специфической гибели инфицированных мышей, что было установлено эмпирически при многократном повторении аналогичных экспериментов. Для определения терапевтического окна препарат НИОХ-14 вводили 1 раз в сутки в дозе 50 мкг/г массы мыши в разные сроки до и после заражения ВЭ:

за 1 сутки до заражения (д/з), за 1 ч д/з, через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 суток после заражения (п/з), а далее введение НИОХ-14 продолжали в течение 9-ти суток после первого введения препарата. Наблюдение за животными осуществляли в течение 21-х суток после заражения ВЭ, в каждой группе мышей регистрировали падеж и рассчитывали СПЖ.

Определение титров ВЭ в гомогенатах органов. Через 6 суток после заражения и ежедневного введения препаратов (начиная с 1-х суток после инфицирования) определяли концентрацию ВЭ (в lg БОЕ/мл) в сыворотке крови и 10 % гомогенатах органов, полученных от 4-х инфицированных мышей из каждой группы. Для этого использовали стандартный для ортопоксвирусов метод подсчета количества бляшек при внесении последовательных разведений образцов на монослой культуры клеток Vero [16]. В случаях, когда концентрация ВЭ в гомогенатах органов инфицированных мышей была ниже порога чувствительности метода титрования ($< 1,0 \lg$ БОЕ/мл), проводили расширенное тестирование исходных образцов [9, 16]. Если концентрация ВЭ в гомогенатах органов была ниже порога чувствительности расширенного тестирования ($< 0,3 \lg$ БОЕ/мл), использовали минимальное значение титра, которое можно было определить при данном способе ($0,3 \lg$ БОЕ/мл).

Статистическая обработка. Статистическую обработку и сравнение результатов осуществляли стандартными методами [1] с помощью пакета компьютерных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc. 1984-2001) [8] с оценкой достоверности отличий ($p \leq 0,05$) для 95 % доверительного уровня (I_{95}). Сравнение доли выживших животных в инфицированных группах проводили по критерию χ^2 [1, 8]. Расчет ЭД₅₀ производили на основании показателей выживаемости животных по методу Спирмана-Кербера [1]. Титры ВЭ в органах и СПЖ мышей представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm S_M$). Для сравнения титров ВЭ в органах использовали U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента, а для сравнения СПЖ мышей — U-критерий Манна-Уитни [1, 8].

Результаты исследований и обсуждение. Ранее нами была выявлена высокая противовирусная активность химически синтезированного соединения НИОХ-14 в отношении ортопоксвирусов в культуре клеток Vero [2]. Последующие эксперименты на мышах, инфицированных ВЭ или ВОО, подтвердили, что НИОХ-14 проявляет противовирусную активность, сравнимую с активностью ST-246 [3, 7]. В данной работе была проведена сравнительная оценка ЭД₅₀ НИОХ-14 и ST-246, вводимых в разных дозах, при инфицировании мышей ВЭ в дозе, равной 10 ЛД₅₀/гол. Было показано, что по показателю ЭД₅₀ in vivo препараты НИОХ-14 и ST-246 достоверно не отличаются (табл. 1).

При оценке выживаемости и СПЖ мышей, инфицированных 10 ЛД₅₀ ВЭ, получавших НИОХ-14 и S-246 в разных дозах, было показано, что в дозе 12,5 мкг/г и выше оба препарата достоверно повышают относительно контроля и процент выживаемости, и СПЖ зараженных ВЭ мышей (табл. 1). Вместе с тем, при введении НИОХ-14 в дозах 6,25 и 3,12 мкг/г исследуемые показатели достоверно отличаются от контроля, но не отличаются от значений, наблюдаемых при введении S-246 в тех же дозах (табл. 1).

Таблица 1

Противовирусная эффективность препаратов НИОХ-14 и ST-246 в экспериментах на мышах, инфицированных 10 ЛД₅₀ ВЭ (штамм К-1)

Группы мышей, получавших препараты	Доза препарата, мкг/г массы мыши	Показатели выживаемости мышей, зараженных 10 ЛД ₅₀ ВЭ			ЭД ₅₀ , мкг/г массы мыши
		Кол-во и % выживших	КЗ, %	СПЖ (сут) М ± S _М	
НИОХ-14, n = 10 для каждой дозы препарата	50,0	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]	3,59 (2,29-5,63) [^]
	25,0	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]	
	12,5	8* (80)	80	19,7 ± 2,98 [§]	
	6,25	7* (70)	70	17,9 ± 5,30 [§]	
	3,12	6* (60)	60	16,8 ± 5,59 [§]	
	1,56	2 (20)	20	12,7 ± 4,76	
	0,78	0 (0)	0	9,8 ± 2,30	
ST-246, n = 10 для каждой дозы препарата	50,0	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]	5,08 (3,04-8,48) [^]
	25,0	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]	
	12,5	7* (70)	70	18,5 ± 4,09 [§]	
	6,25	3 (30)	30	16,0 ± 3,74 [§]	
	3,12	3 (30)	30	13,6 ± 5,30	
	1,56	2 (20)	20	11,3 ± 5,12	
	0,78	3 (30)	30	12,5 ± 5,99	
Контроль ВЭ, n = 10	—	0 (0)	—	10,2 ± 2,78	—

Примечание: ЭД₅₀ — 50 %-я эффективная доза препаратов; ^ — доверительные интервалы, нет достоверных отличий по ЭД₅₀ препаратов НИОХ-14 и ST-246; КЗ = процент гибели в контроле — процент гибели в опыте; * — отличие от контроля по критерию χ^2 при $p < 0,003$; [§] — отличие от контроля по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,001$; СПЖ рассчитывали, принимая за максимальный срок жизни выживших животных 21 сутки; М — среднее, S_М — стандартное отклонение; n — число животных в группе

На основании анализа полученных результатов можно сделать заключение, что НИОХ-14 обладает сравнимой с ST-246 противовирусной эффективностью в отношении ВЭ in vivo.

Далее для НИОХ-14 проводили определение терапевтического окна, т. е. периода времени, в течение которого введение препарата после инфицирования организма оказывается эффективным (табл. 2).

Таблица 2

Определение терапевтического окна препарата НИОХ-14 в экспериментах на мышах, инфицированных 10 ЛД₅₀ ВЭ (штамм К-1)

Группы мышей, получавших НИОХ-14	Показатели выживаемости мышей, зараженных 10 ЛД ₅₀ ВЭ		
	Количество и % выживших	КЗ, %	СПЖ (сут) М ± S _М
За 1 сут д/з, n = 10	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]
За 1 ч д/з, n = 10	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]

Через 1 сут п/з, n = 10	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]
Через 2 сут п/з, n = 10	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]
Через 3 сут п/з, n = 10	9* (90)	90	19,8 ± 3,79 [§]
Через 4 сут п/з, n = 10	10* (100)	100	21,0 ± 0,00 [§]
Через 5 сут п/з, n = 10	6* (60)	60	17,5 ± 4,90 [§]
Через 6 сут п/з, n = 10	6* (60)	60	16,1 ± 6,38
Контроль ВЭ, n = 10	0 (0)	—	10,2 ± 2,78

Примечание: КЗ = процент гибели в контроле — процент гибели в опыте; * — отличие от контроля по критерию χ^2 при $p < 0,003$; [§] — отличие от контроля по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0,001$; СПЖ рассчитывали, принимая за максимальный срок жизни выживших животных 21 сут; М — среднее, S_M — стандартное отклонение; n — число животных в группе

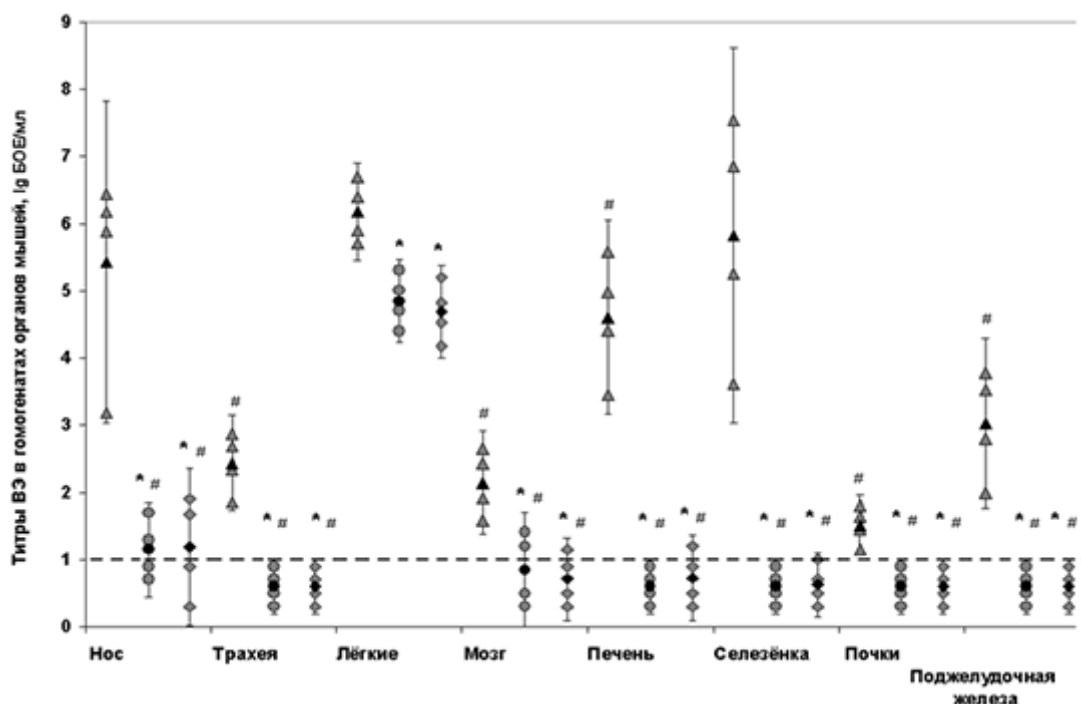
Было показано, что если НИОХ-14 начинали вводить мышам за 1 сутки или за 1 ч до заражения ВЭ, а также через 1 и 2 суток после заражения ВЭ и далее 1 раз в день в течение 9-ти суток, то выживаемость в этих группах мышей была 100 % (табл. 2). Введение НИОХ-14 через 3 и 4 суток после заражения мышей ВЭ тоже обеспечивало соответственно 90 и 100 % выживаемость животных (табл. 2). Дальнейшее задерживание сроков начала введения препарата до 5 и 6 суток после инфицирования животных ВЭ приводило к снижению их выживаемости до 60 %, хотя этот показатель все равно оставался достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Нами было установлено, что без применения противоопыленных препаратов пик гибели (до 50 %) мышей наблюдается через 7 суток после заражения ВЭ, поэтому начинать введение НИОХ-14 через 7 суток после инфицирования мышей ВЭ не было целесообразным для данного исследования.

В литературе также описаны результаты оценки терапевтического окна препарата ST-246, аналогом которого является НИОХ-14, в экспериментах на мышях, инфицированных ВЭ [12]. У мышей, которые начинали получать ST-246 в день заражения или через 4 и 5 суток после заражения, была 100 % выживаемость. Если мышам начинали перорально вводить ST-246 через 6 суток после заражения, то живыми оставалось 73 %, а в группах животных, получавших ST-246, начиная с 7, 8 или 9 суток после заражения, выживало соответственно 47, 13 и 13 %, что не было статистически значимым отличием от контроля, где летальность составляла 100 % инфицированных мышей [12].

При оценке титров ВЭ через 6 суток после заражения мышей его не обнаружили в сыворотке крови у контрольных животных и у мышей после введения препаратов. В это время у контрольных животных наиболее высокие титры ВЭ наблюдались в носовой полости, легких и селезенке (см. рис.). В остальных органах (трахее, головном мозге, печени, почках и поджелудочной железе) титры ВЭ были достоверно меньше, чем в легких (см. рис.). Введение НИОХ-14, так же как ST-246, приводило к снижению титров ВЭ в легких более чем на 1 lg относительно контроля (см. рис.). В носовой полости и головном мозге, при использовании обоих противовирусных соединений количество ВЭ

становилось значимо меньше, чем в контроле (см. рис.). Более того, через 6 суток после заражения ВЭ при введении НИОХ-14 в печени, селезенке, почках и поджелудочной железе концентрация ВЭ у всех 4-х мышей была ниже порога чувствительности метода титрования ($< 1,0 \text{ lg БОЕ/мл}$), а при расширенном тестировании диапазон титров ВЭ составлял 0,3–0,9 lg БОЕ/мл (см. рис.). В результате, применение НИОХ-14 и ST-246 приводило к достоверному снижению продукции ВЭ в легких, носовой полости и головном мозге, а также практически полному отсутствию ВЭ в трахее, печени, селезенке, почках и поджелудочной железе инфицированных мышей (см. рис.).

Аналогичные данные по снижению титров ВЭ в печени, селезенке и легких у мышей через 4, 6 и 8 суток после инфицирования были получены при изучении протективного действия ST-246 в дозе 50 мкг/г массы мыши при летальной инфекции ВЭ (штамм Moscow, 100 ЛД₅₀) [9]. Авторы показали, что у мышей, получавших ST-246, титры ВЭ в печени, селезенке и легких зараженных животных были ниже предела обнаружения [9].



Титры ВЭ в органах у мышей через 6 суток после инфицирования 10 ЛД₅₀ ВЭ в контроле и ежедневном введении препаратов НИОХ-14 или ST-246: ▲ — контроль; ● — НИОХ-14; ◆ — ST-246; * — отличие от контроля при $p \leq 0,05$; # — отличие от титров ВЭ в легких в соответствующей группе животных при $p \leq 0,05$

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что НИОХ-14, так же как ST-246, ингибирует системное распространение вируса и защищает мышей от летальной инфекции ВЭ. По-видимому, это обусловлено тем, что НИОХ-14, являясь аналогом, вернее предшественником ST-246 [5], может иметь аналогичный механизм действия, а именно, ингибировать вирусный белок р37 и препятствовать освобождению внеклеточных форм вируса, которые обеспечивают вирусу диссеминацию в организме и развитие заболевания [9].

Выводы. В данной работе показано, что химическое соединение НИОХ-14 обладает высокой противовирусной эффективностью в отношении ВЭ in vivo. Более того, противовирусная эффективность НИОХ-14 по всем исследованным показателям сопоставима с противовирусной эффективностью аналогичного соединения ST-246, на основе которого в США разработан и проходит клинические испытания препарат

против ортопоксвирусных инфекций [12, 14, 15]. Это позволяет сделать заключение о перспективности дальнейшего исследования химического соединения НИОХ-14 с целью его использования в качестве субстанции для создания нового отечественного противооспенного препарата.

Работа была выполнена при поддержке ГК № 78-Д и ГК № 47-Д в рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)».

Список литературы

1. Закс Л. Статистическое оценивание : пер. с нем. / Л. Закс. — М. : Статистика, 1976. — 598 с.
2. Изучение противовирусной активности химически синтезированных соединений в отношении ортопоксвирусов в экспериментах *in vitro* / А. С. Кабанов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2013. — Вып. 2. — С. 54–59.
3. Использование мыши в качестве модельного животного для оценки эффективности лечебно-профилактического действия препаратов против оспы обезьян / Ал. А. Сергеев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2013. — Вып. 2. — С. 60–65.
4. Оспа обезьян : особенности распространения после отмены обязательного оспопрививания / С. В. Борисевич [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2012. — № 2. — С. 69–73.
5. Производные трицикло[3.2.2.0_{2,4}]нон_8_ен_6,7_дикарбоновой кислоты высокоэффективно ингибируют репликацию различных видов ортопоксвирусов / Б. А. Селиванов [и др.] // Доклады академии наук. — 2011. — Т. 441, № 3. — С. 414–418.
6. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных : пер. с англ. — Washington D.C. : National Academy Press, 1996. — 138 p.
7. Сравнительное изучение противовирусной активности химических соединений в отношении ортопоксвирусов в экспериментах *in vivo* / А. С. Кабанов [и др.] // Вопр. вирусологии. — 2013. — № 4. — С. 39–43.
8. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. — М. : Бином, 2010. — 522 с.
9. An Orally Bioavailable Antipoxvirus Compound (ST-246) Inhibits Extracellular Virus Formation and Protects Mice from Lethal orthopoxvirus Challenge / G. Yang [et al.] // J. Virol. — 2005. — Vol. 79 (20). — P. 13139–13149.
10. Compounds, compositions and methods for treatment and prevention of orthopoxvirus infections and associated diseases : patent WO, N 2004/112718 A3/ Jordan R., Bailey T. R., Rippin S. R. — 2005.
11. Development of ST-246[®] for Treatment of Poxvirus Infections / R. Jordan [et al.] // Viruses. — 2010. — Vol. 2 (11). — P. 2409–2435.
12. Evaluation of disease and viral biomarkers as triggers for therapeutic intervention in respiratory mousepox — an animal model of smallpox / S. Parker [et al.] // Antiviral Res. — 2012. — Vol. 94 (1). — P. 44–53.
13. Parker S. Therapeutic and prophylactic drugs to treat orthopoxvirus infections / S. Parker, L. Handley, M. Buller // Future Virol. — 2008. — Vol. 3 (6). — P. 595–612.
14. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to determine the dose of ST-246 to protect against smallpox in humans / J. M. Leeds [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2013. — Vol. 57 (3). — P. 1136–1143.
15. SIGA. Background Package for FDA Advisory Committee Meeting on December 14–15, 2011. — Advisory Committee Briefing Book, 2011. — Vol. 1. — 114 p.
16. Virology Methods Manual / Edited by Brian W. J. Mahy and Hillar O. Kangro. — San Diego :

Academic Press, 1996.

PHARMACODYNAMICS OF ANTIVARIOLOUS CHEMICAL COMPOUND OF NIOC-14 AT MICE INFECTED WITH ECTROMELIA VIRUS

[O. Y. Mazurkov, A. S. Kabanov, M. O. Skarnovich, N. I. Bormotov, M. A. Skarnovich,
O. A. Serova, L. N. Shishkina](#)

FBSE «State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“»" (Koltsovo, Novosibirsk region)

Antiviral efficiency of domestic chemical compound of NIOC-14 in comparison with the antivariolous preparation ST-246 developed by SIGA Technologies Inc. (USA) is estimated at intranasal infection of mice with ectromelia virus (EV). It is shown that 50% effective doses in vivo of NIOC-14 (3,59 mkg/g of mass of a mouse) and ST-246 (5,08 mkg/g of mass of a mouse) didn't differ authentically. Peroral NIOC-14 injection to mice for the 1st day or for 1 hour to VE infection, and also in 1, 2 and 4 days after VE infection and further within 9 days provided 100% survival of animals. NIOC-14, just as ST-246, reduced VE credits in lungs, nasal cavity, brain, liver, lien, kidneys and pancreas.

Keywords: orthopoxviruses, smallpox, virus of ectromelia, mice, antiviral efficiency, chemical compound.

About authors:

Mazurkov Oleg Yuryevich — junior researcher at FBSE «State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“», office phone: 8 (383) 363-48-90, e-mail: mazurkov_oyu@vector.nsc.ru

Kabanov Alexey Sergeyeovich — research associate at FBSE «State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“», office phone: 8 (383) 363-47-30, e-mail: kabanov@vector.nsc.ru

Skarnovich Maxim Olegovich — research associate at FBSE «State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“», office phone: 8 (383) 363-48-90, e-mail: skarnovich@vector.nsc.ru

Bormotov Nikolay Ivanovich — head of laboratory at FBSE «State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“», office phone: 8 (383) 363-48-90, e-mail: bormotov_ni@vector.nsc.ru

Skarnovich Maria Aleksandrovna — junior researcher at FBSE «State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“», office phone: 8 (383) 363-48-90, e-mail: skarnovich_ma@vector.nsc.ru

Serova Olga Alekseevna — research associate at FBSE «State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“», office phone: 8 (383) 363-48-90, e-mail: leksevnaola@mail.ru

Shishkina Larisa Nikolaevna — doctor of biological science, head of department at FBSE

«State scientific center of Virology & bioengineering „Vector“», office phone: 8 (383)-363-48-90, e-mail: shish@vector.nsc.ru

List of the Literature:

1. Zaks L. Statistical estimation: translation from German. / L. Zaks. — M.: Statistics, 1976. — 598 P.
2. Studying of antiviral activity of chemically synthesized compounds concerning orthopoxvirus in experiments in vitro / A. S. Kabanov [et al.] // Problems of especially dangerous infections. — 2013. — Is. 2. — P. 54-59.
3. Use of a mouse as a model animal for an assessment of efficiency of treatment-and-prophylactic action of drugs against smallpox of Monkeys / Al. A. Sergeyev [et al.] // Problems of especially dangerous infections. — 2013. — Is. 2. — P. 60-65.
4. Smallpox of monkeys: features of distribution after cancellation of obligatory smallpox vaccination / S. V. Borisevich [et al.] // Journal. of microbiology, epidemiology and immunobiology. — 2012. — N 2. — P. 69-73.
5. Derivative of tricyclo [3.2.2.02,4] non_8_en_6,7_ dicarboxylic acids highly effectively inhibit replication of different types of orthopoxvirus / B. A. Selivanov [et al.] // Reports of academy of Sciences. — 2011. — V. 441, N 3. — P. 414-418.
6. Guide to the contents and use of laboratory animals: translation from English — Washington D.C.: National Academy Press, 1996. — 138 P.
7. Comparative studying of antiviral activity of chemical compounds concerning orthopoxvirus in experiments of in vivo / A. S. Kabanov [et al.] // Bulletin of virology. — 2013. — N 4. — P. 39-43.
8. Khalafyan A. A. STATISTICA 6. Statistical analysis of data: textbook / A. A. Khalafyan. — M.: Binom, 2010. — 522 P.
9. An Orally Bioavailable Antipoxvirus Compound (ST-246) Inhibits Extracellular Virus Formation and Protects Mice from Lethal orthopoxvirus Challenge / G. Yang [et al.] // J. Virol. — 2005. — Vol. 79 (20). — P. 13139-13149.
10. Compounds, compositions and methods for treatment and prevention of orthopoxvirus infections and associated diseases : patent WO, N 2004/112718 A3/ Jordan R., Bailey T. R., Rippin S. R. — 2005.
11. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections / R. Jordan [et al.] // Viruses. — 2010. — Vol. 2 (11). — P. 2409-2435.
12. Evaluation of disease and viral biomarkers as triggers for therapeutic intervention in respiratory mousepox — an animal model of smallpox / S. Parker [et al.] // Antiviral Res. — 2012. — Vol. 94 (1). — P. 44-53.
13. Parker S. Therapeutic and prophylactic drugs to treat orthopoxvirus infections / S. Parker, L. Handley, M. Buller // Future Virol. — 2008. — Vol. 3 (6). — P. 595-612.
14. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to determine the dose of ST-246 to protect against smallpox in humans / J. M. Leeds [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2013. — Vol. 57 (3). — P. 1136-1143.
15. SIGA. Background Package for FDA Advisory Committee Meeting on December 14-15, 2011. — Advisory Committee Briefing Book, 2011. — Vol. 1. — 114 p.
16. Virology Methods Manual / Edited by Brian W. J. Mahy and Hillar O. Kangro. — San Diego : Academic Press, 1996.