

В. В. Зарубаев¹, А. В. Гаршинина¹, Н. А. Калинина¹, С. В. Беляевская¹, В. Е. Небольсин², О. И. Киселев¹,
Д. В. Рейхарт³

Лечение экспериментальной парагриппозной пневмонии у сирийских хомяков при помощи Ингавирина®

¹ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург; ²ОАО «ВалентаФарм», Москва;
³Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Вирусы парагриппа вызывают поражения верхних дыхательных путей у лиц всех возрастных групп, при этом наибольшая тяжесть заболевания отмечена у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет. Разработка препаратов для лечения парагриппа является актуальной задачей. В настоящем исследовании изучена противовирусная активность Ингавирина® (2-(имидазол-4-ил)этанамида пентандиовой-1,5 кислоты) на модели парагриппозной инфекции у сирийских хомяков. Показано, что Ингавирин® приводит к ограничению инфекционного процесса в ткани легких животных. Это ограничение проявлялось снижением инфекционного титра вируса парагриппа в легочной ткани, степени отека легких и клеточной инфильтрации ткани, а также уменьшением вирусспецифического поражения клеток бронхиального эпителия. В опытах *in vitro* показана способность Ингавирина® снижать инфекционную активность вирусного потомства. Полученные данные позволяют рассматривать Ингавирин® как перспективный противовирусный препарат, активный в отношении парагриппозной инфекции *in vivo*.

Ключевые слова: парагрипп, вирус парагриппа, сирийские хомяки, Ингавирин®

Ingavirin treatment of experimental parainfluenza pneumonia in Syrian hamsters

V. V. Zarubaev¹, A. V. Garshininina¹, N. A. Kalinina¹, S. V. Belyaevskaya¹, V. E. Neboisin², O. I. Kiselev¹,
D. V. Reikhart³

¹Research Institute of Influenza, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg;
²OAO Valenta Pharm, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Parainfluenza viruses affect the upper respiratory tract in all age group patients, in children aged 6 months to 3 years in particular. The most urgent task is to design drugs to treat parainfluenza. This investigation studied the antiviral activity of Ingavirin® (2-(imidazole-4-yl) ethanamide of pentandioic-1,5 acid) on a model of parainfluenza infection in Syrian hamsters. The drug was shown to restrict the infectious process in animal lung tissue. This restriction manifested itself as reductions in the infectious titer of parainfluenza virus in the lung tissue, in the degree of pulmonary edema and tissue cell infiltration, and in virus-specific lesion of bronchial epithelial cells. The *in vitro* experiments demonstrated the ability of Ingavirin® to diminish the infective activity of viral descendants. The finding allows one to consider Ingavirin® to be a promising antiviral agent that is active against parainfluenza infection *in vivo*.

Key words: parainfluenza, parainfluenza virus, Syrian hamsters, Ingavirin®, antiviral agents, animal models

Респираторные вирусные инфекции человека занимают ведущее место в инфекционной патологии, несмотря на очевидные успехи в области вакцинации, химиопрофилактики и химиотерапии. Значительную долю респираторных инфекций, помимо гриппа, составляют заболевания, вызванные вирусами других семейств – корона-, адено- и парамиксовирусами (респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа), а также метапневмовирусами и бокавирусами, роль которых в развитии поражений респираторного тракта определена недавно [14].

Выделяют 4 серотипа, вирусов парагриппа, вызывающих поражения верхних дыхательных путей у лиц всех возрастных групп, при этом наибольшая тяжесть заболевания отмечается у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет [12]. Обычно подъем заболеваемости приходится на октябрь–декабрь. Нозологические формы парагриппозной инфекции со стороны респираторного тракта включают ларинготрахеобронхиты, бронхоолиты и пневмонии. Иногда вирусы парагриппа обуславливают развитие острого респираторного дистресс-синдрома, миокардита, цистического фиброза, гепатита и ряда неврологических заболеваний,

таких как рассеянный склероз и подострый склерозирующий панэнцефалит [12].

Выбор препаратов для лечения парагриппозной инфекции весьма скуден. В то же время разработка этиотропных препаратов, как специфических в отношении вируса парагриппа, так и обладающих широким спектром противовирусной активности, является актуальной задачей как медицинской науки, так и практического здравоохранения, особенно с учетом той опасности, которую представляют эти вирусы для пациентов с иммунодефицитами – реципиентов костного мозга и донорских органов, ВИЧ-инфицированных, пациентов, проходящих курс химио- и лучевой терапии при лечении онкологических заболеваний и т. п. Основным противовирусным средством сегодня является рибавирин, активный в отношении многих РНК-геномных вирусов человека.

Рибавирин, представляющий собой аналог нуклеозидов, несмотря на низкую токсичность в опытах *in vitro*, приводит к анемии и угнетению кроветворения [10]. Препараты интерферона и его индукторы эффективны исключительно при профилактическом применении и не могут считаться основным средством

Контактная информация:

Зарубаев Владимир Викторович, канд. биол. наук, зав. лаб.; e-mail: zarubaev@influenza.spb.ru

Экспериментальная паразитарная инфекция. Вирус вводили животным интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 50 мкл в дозе 10^7 ТЦИД⁵⁰. В каждую группу наблюдения вкючали 10–14 хомяков. На 3-и и 7-е сутки после заражения животных из каждой группы умерщляли, вскрывали и исследовали легкие. Органы, полученные на 3-и и 7-е сутки, использовали для выделения вируса (замораживали и хранили при -20°C до постановки соответствующих экспериментов), полученные на 7-е сутки – фиксировали 10% забуференным формалином и использовали для гистологического анализа (см. ниже). *Титрование вируса в легочной ткани.* Для определения инфекционного титра вируса парарипта в оральных и легочных тканях, извлеченные на 3-и и 7-е сутки после заражения животных, готовили из гомогенатов серию 10-кратных разведений на том же буфере. При определении титра вируса использовали культуру клеток МА-104, выращенных на 96-луночных панелях на среде MEM. Клетки заражали серийными 10-кратными разведениями гомогенатов от 10^1 до 10^7 и инкубировали в термостате в течение 72 ч. По окончании срока инкубации клетки промывали 2 раза нейтральным фосфатным буфером, фиксировали в течение 10 мин при 4°C 80% ацетоном, промывали 5 мин дистиллированной водой и высущивали на воздухе. Первичные типоспецифические антитела против вируса парарипта типа 3 (ООО "ПДП", Санкт-Петербург) растворяли в фосфатном буфере с добавлением 5% обезжиренного сухого молока (для блокирования сайтов неспецифического связывания антигенов с белковыми детерминантами) до концентрации 5 мкг/мл и инкубировали с фиксированными клетками в течение 1 ч при 37°C (0,1 мл на лунку). Клетки промывали 3 раза по 0,1 мл на лунку фосфатного буфера и инкубировали с раствором антигематинина (Sigma, Cat.# A2304), в разведении 1:10 000 (0,1 мл на лунку) в течение 1 ч при 37°C . Несвязавшиеся антитела отмывали 3 раза по 0,1 мл на лунку фосфатного буфера и проводили цветную реакцию с раствором 3,3',5'-тетраметилбензидина с добавлением 0,03% перекиси водорода в ацетатном буфере при pH 5,0 (0,1 мл на лунку). Реакцию останавливали 2N серной кислотой (0,1 мл на лунку) и измеряли оптическую плотность в ячейках при длине волны 450 нм на микропланшете-ном ридере Victor 1420 ("Wallac", Финляндия). Реакцию считали положительной, если оптическая плотность в ячейках в 2 раза и более превышала фоновые значения для интактных клеток (такую дозу вируса принимали за 50% экспериментальную инфекционную дозу, ЭИД⁵⁰). За тип вируса принимали величину, противоположную логарифму наибольшего разведения вируса, способного вызвать положительную реакцию в лунке, и выражали в логарифмах 50% ЭИД (lg ЭИД⁵⁰).

О вирусингибирующем действии соединений судили по снижению титра вируса в присутствии препара-ми лунками без препаратов.

Истологический анализ. Для морфологического исследования органов фиксировали 10% формалином на фосфатном буфере, отмывали в проточной воде и

та проводили методом случайной выборки. массы тела 60–80 г. Подбор животных в группы опы-ных вивария НИИ гриппа РАМН до достижения ими на стандартном рационе в регламентированных усло-полученных от новорожденных родителей, содержали.

Животные. Новорожденных сиротских хомяков, 36°C в атмосфере 5% CO_2 .

Выводы. В работе были использованы вирус парарипта человека типа 3 (штамм HA1) из коллекции вирус-ных штаммов НИИ гриппа РАМН. Вирус пассирова-па человека типа 3 (штамм HA1) из коллекции вирус-жалось в тех же условиях, что и опытные группы.

использовали интактных животных, которые содер-фатный буфер. В качестве отрицательного контроля контрольной группы вводили физиологический фос-рибавирин – 50 мг/кг. В качестве плацебо животным чета 30 мг/кг, затем – 3 порции из расчета 15 мг/кг), рин® – 30, 30/15 и 45 мг/кг (при дозировке 30/15 мг/пользуемые дозы препаратов: Ингави- [1], ис-Исходя из ранее полученных результатов [1], ис-чаяная с 1-х суток после инфицирования животных).

рально через жгутичный зонд в объеме 0,2 мл по ле-чевой схеме (1 раз в сутки в течение 3 или 5 дней на-Исследуемые препараты вводили животным перо-вирин (вирозон, "ICN Pharmaceuticals", США).

В качестве референс-препарата использовали рибави-ментов на животных.

необходимые разведения на среде MEM для экспери-1.3.3). Из полученного раствора были приготовлены ваты препарата разводили в среде Игта MEM для гавирин® производства ОАО «ВалентаФарм». Алик-препарата использовали препарат Ин-

Материалы и методы

гриппа на модели вирусной пневмонии у животных. ных свойств Ингавирина® в отношении вируса пара-цель настоящего исследования – оценка противовирус-ния ранее проведенных экспериментов мы определили парарипта в культуре клеток [2]. В качестве продолже-ношении аденовируса человека [3, 4, 7], а также вируса *in vivo* была показана эффективность Ингавирина® в от-гриппе у мышей [1]. Кроме того, в опытах *in vitro* и *in vivo* была показана эффективность при экспериментальном кой протективной активности при экспериментальном пию вируса в культуре клеток, а также обладает высо-показано, что препарат способен отращивать респика-так и *in vivo* на модели гриппозной инфекции [5] было мошюска *Arlysia californica*. В опытах как *in vitro* [6], эндгенного пептидоамина, выделенного из морского па. Ингавирин® выявляет как низкомоллекулярным аналогом пентадиновой-1,5 кислоты) в отношении вируса грип-препарата Ингавирин® (2-(имидазол-4-ил)етанамид) ся весьма актуальной. Ранее была изучена активность тов широкого спектра действия по-прежнему выявля-эффективных и безопасных противовирусных препара-Таким образом, проблема поиска и разработки новых инфекции у животных [13].

стероидов эффективны на модели парарипозной коррекция воспалительных процессов препаратами ров. В то же время сочетанная иммуностимуляция и устойчивы к действию интерферона и его индукто-развитию противовирусного ответа [15], поэтому они ниндуцированную передачу сигнала, приводящую к вирус парарипта способны подавлять интерферо-терапии при тяжелых случаях инфекции. Более того,

Таблица 1

Инфекционная активность вируса парагриппа типа 3 в ткани легких сирийских хомяков на 3-и сутки после инфицирования в условиях применения химиопрепаратов

Препарат	Инфекционный титр вируса, $\lg \text{ЭИД}_{50}/20 \text{ мг ткани}$	p (КВ)
Ингавирин, 30 мг/кг	$3,2 \pm 0,2$	0,018
Ингавирин 30/15 мг/кг	$2,7 \pm 0,3$	0,016
Рибавирин 50 мг/кг	$2,3 \pm 0,3$	0,001
Контроль вируса	$3,8 \pm 0,2$	1,000

течение ночи, дегидратировали в этаноле нарастающей концентрации, проводили через хлороформ, заливали в парафин и готовили из полученных блоков срезы толщиной 4 мкм. Срезы освобождали от парафина ксилолом, регидратировали в этаноле убывающей концентрации, окрашивали гематоксилином и эозином, дифференцировали в подкисленном спирте, окончательно обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации, проводили через 2 смены ксилола и закладывали в балзам. Полученные препараты исследовали под световым микроскопом Leica DM1000. Качественно оценивали интенсивность и клеточный состав воспалительного инфильтрата в очагах пневмонии, а также степень дегенеративных и пролиферативных процессов в ткани легких.

Проявления бронхоолита и отека легких в стадии острой гриппозной инфекции оценивали полуколичественно при ув. $20 \times$ объектива по следующим критериям: 0 – клетки занимают от 0 до 25% поля зрения (что характерно для структуры интактных легких), 1 – 25–50% (умеренный отек), 2 – 50–75% (выраженный отек), 3 – 75–100% (тотальный отек легких). В каждой группе опыта просматривали по 10–20 полей зрения.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов (расчет средних значений и стандартных отклонений) проводили при помощи программы Microsoft Excel. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Значимыми считали различия между группами, если значение p не превышало 0,05.

Результаты и обсуждение

Влияние Ингавирина® на репродукцию вируса парагриппа в респираторном тракте животных. В ходе опыта по определению протекторной активности Ингавирина® у животных не была отмечена неспецифическая смертность в контрольной группе интактных животных.

На первом этапе исследования изучали влияние Ингавирина® на репликативную активность вируса парагриппа типа 3 в ткани легких инфицированных животных. С этой целью из легких животных на 3-и сутки после заражения были приготовлены гомогенаты, в которых затем определяли инфекционный титр вируса в культуре клеток. Данные об уровне репликации модельного вируса парагриппа в организме животных приведены в табл. 1 и на рис. 1.

Как видно из приведенных результатов, модельный вирус размножился в легочной ткани животных до титров $3,8 \lg \text{ЭИД}_{50}/20 \text{ мг}$

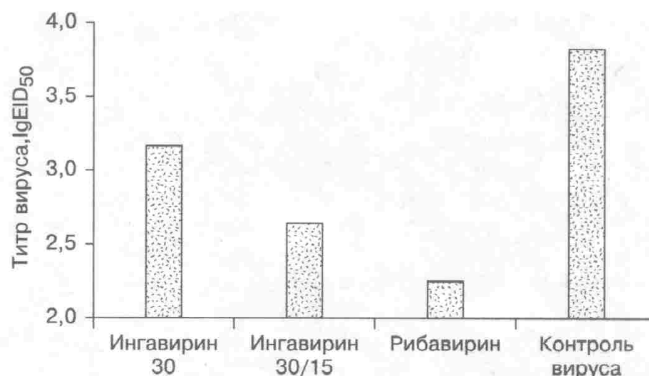


Рис. 1. Инфекционная активность вируса парагриппа типа 3 в ткани легких сирийских хомяков на 3-и сутки после инфицирования в условиях применения химиопрепаратов (в мг/кг).

ткани. Как Ингавирин®, так и препарат сравнения рибавирин достоверно снижали инфекционные титры вируса в ткани легких. Наибольшую активность Ингавирин® проявил в дозах 30/15 мг/кг, при этом его активность была сопоставима с активностью рибавирина.

Влияние Ингавирина® на морфогенез экспериментальной парагриппозной инфекции у сирийских хомяков. На следующем этапе исследований были изучены особенности морфогенеза парагриппозной инфекции в организме животных в условиях применения Ингавирина®.

В легких интактных животных не обнаружены макроскопические признаки воспаления. Крупные бронхи были выстланы однослойным эпителием, клетки его выглядели интактными – в них отсутствовали признаки вакуолизации, конденсации или фрагментации ядер, а также внутриядерные или цитоплазматические включения. В просветах бронхов не отмечали экссудат и клеточный детрит, характерные для деструктивных процессов в ткани. Респираторные отделы выглядели воздушными, альвеолярные стенки не были утолщены, из клеток инфильтрата в легочной паренхиме обнаружены отдельные альвеолярные ма-

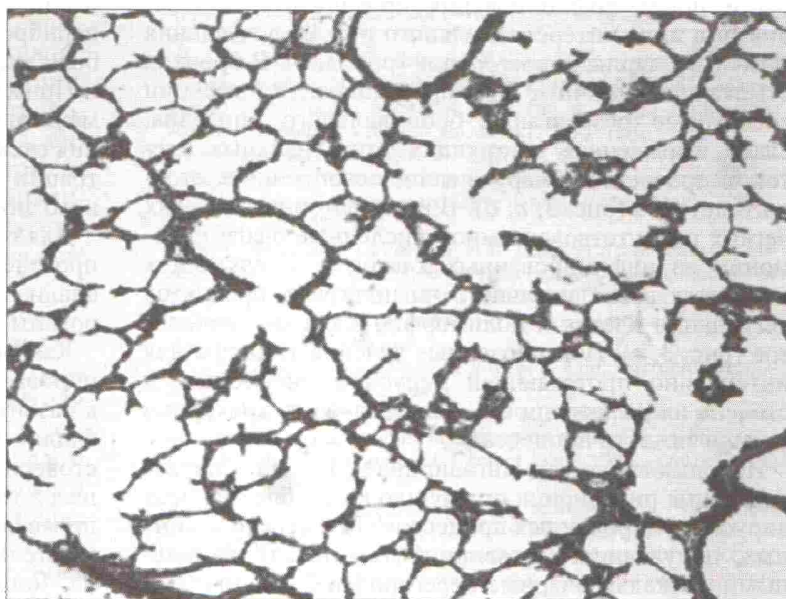


Рис. 2. Проводящие и респираторные отделы легких интактных сирийских хомяков.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 240$.

Использование как Интавирин® так и препарата оценки тяжести процесса. степень их выраженности может служить критерием интенсивно протекающей вирусной пневмонии, и тот (рис. 3, в). Перечисленные явления типичны для дегенерации клеток и полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 3, в). Перечисленные явления типичны для их клеток воспалительного инфильтрата, продуцентов из инфильтрированных клеток и окружающих пневмоцитов присутствовали многочисленные очаги пневмоцитарии (рис. 3, а, б). В респираторных отделах, в просвете обнаруживались скопления клеток, слабо выраженная десрукция эпителиальных клеток, сосочковые разрастания бронхитического эпителия, отмечались типичные для парагриппозной инфекции межальвеолярных перегородок (рис. 3, а). В бронхах в виде интерстициального отека и утолщения стенок после инфильтрации просветы пораженных морфологические изменения легочной ткани на 7-е сутки зараженных животных, не получавших лечения, (рис. 2).

Признаки серозного или геморрагического экссудата в альвеолярных полостях не обнаружены кровати. Признаки серозного или геморрагического экссудата в альвеолярных полостях не обнаружены (рис. 2).

Как видно из представленных результатов, инфильтрация вирусом паратифа привело к развитию отека легких средней интенсивности (2,1 балла). Применение Интавирин® и рибавирин® створно снижало этот показатель при всех изученных дозах. Наибольшую эффективность Интавирин® проявлял при дозе 30/15 мг/кг, достигая при этом показателя активности для рибавирин® на. Дополнительные данные о механизмах противовирусной активности Интавирин® были получены в ходе изучения ингибирующей способности в отформированного в его присутствии. Для этого в от-

формированы в табл. 2.

анализ легочной ткани. Полученные данные суммированы в табл. 2.

Для оценки активности изученных препаратов были проведены иммуногистохимические исследования (рис. 5, а-в см. 3-ю страницу обложки).

Применение рибавирин® привело к сходной нормальной архитектуре тканей легких, снижая проявление отека легочной стромы, воспалительной инфильтрации и дегенерации эпителиальных клеток в просвете бронхов отсутствовала. Клеточный детрит в просвете бронхов отсутствовал, перибронхиальная воспалительная инфильтрация была выражена слабо.

Применение рибавирин® привело к сходной нормальной архитектуре тканей легких, снижая проявление отека легочной стромы, воспалительной инфильтрации и дегенерации эпителиальных клеток в просвете бронхов отсутствовала. Клеточный детрит в просвете бронхов отсутствовал, перибронхиальная воспалительная инфильтрация была выражена слабо.

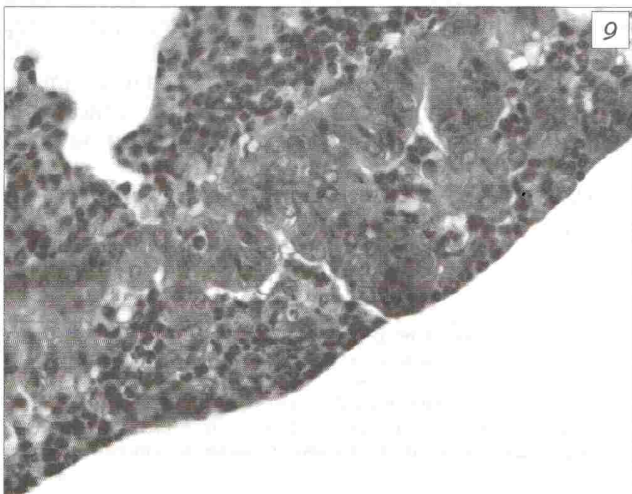
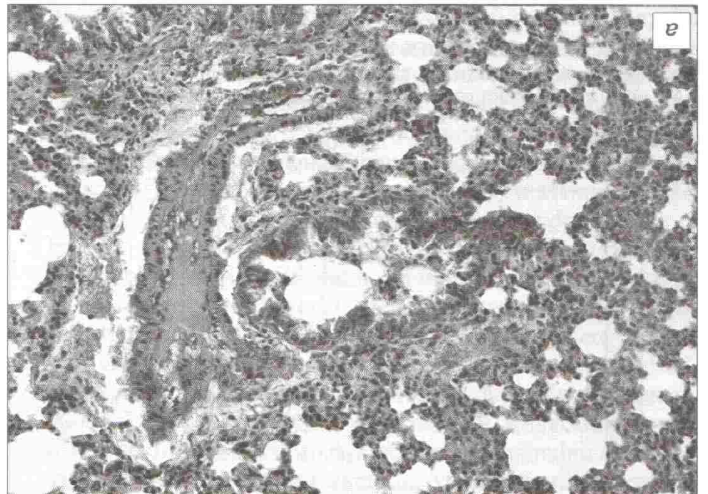
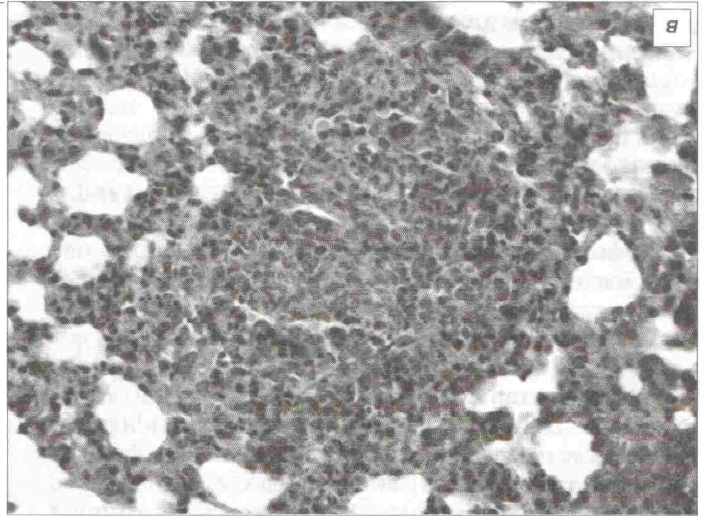


Рис. 3. Паратифозная пневмония в легких сирийских хомяков на 7-е сутки после инфильтрации без применения химиопрепаратов.

а – общий вид легочной ткани. Утолщение и отек межальвеолярных перегородок, интенсивная воспалительная инфильтрация стромы легких, клеточный детрит в просвете бронха; б – сосочковые разрастания бронхитического эпителия, клеточный детрит и воспалительная инфильтрация в просвете бронха, перибронхиальная воспалительная инфильтрация; в – очаг парагриппозной пневмонии в респираторных отделах легкого. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$ (а), $\times 400$ (б, в).

Таблица 2

Влияние химиопрепаратов на проявления альвеолита и отека легких при парагриппозной пневмонии у сирийских хомяков

Препарат	Степень отека легких, баллы	p (KB)
Ингавирин 30 мг/кг	1,43 ± 0,25	0,049
Ингавирин 30/15 мг/кг	1,31 ± 0,21	0,013
Рибавирин 50 мг/кг	1,32 ± 0,22	0,016
Контроль вируса	2,10 ± 0,2	–

Таблица 3

Влияние Ингавирина® на инфекционную активность вируса парагриппа человека

Доза вируса, ТЦИД ₅₀ /0,2 мл	Инфекционный титр вирусного потомства при концентрации Ингавирина, мкг/мл		
	10	1	0 (контроль вируса)
10	5,0 ± 0,2	6,0 ± 0,0	5,8 ± 0,3
1	3,8 ± 0,1	5,7 ± 0,1	5,0 ± 0,2

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения, отличающиеся от контрольных при $p < 0,05$.

дельной серии опытов *in vitro* был определен титр вируса парагриппа, культивированного в среде с препаратом или без него. Данные о влиянии Ингавирина® на репликативную активность вирусного потомства суммированы в табл. 3.

Как следует из полученных результатов, применение Ингавирина®, как и в случае гриппозной инфекции [5], приводило к снижению инфекционной активности вирусного потомства. Достоверная разница достигалась при меньшей инфицирующей дозе вируса (1 ТЦИД₅₀/0,2 мл). Таким образом, в опытах *in vitro* была подтверждена способность Ингавирина® снижать инфекционность вирусного потомства в случае парагриппозной инфекции.

Несмотря на систематические сообщения об ингибирующей активности синтетических и природных соединений самых разных групп [8, 9], в отношении вируса парагриппа, на сегодняшний день не существует официально рекомендованное эффективное и безопасное средство для лечения этой инфекции. Противовирусная активность была продемонстрирована для аналогов нуклеозидов, антиоксидантов, ингибиторов слияния мембран, в том числе аналогов сиаловой кислоты, ингибирующих вирусную нейраминидазу, и др. [9]. В настоящее время ни одно из этих соединений не проходит клинические испытания и не разрешено для лечения парагриппа [15].

В данном исследовании проведено доклиническое изучение активности Ингавирина® на модели экспериментальной парагриппозной пневмонии у сирийских хомяков. Следует отметить, что характеристики использованной модели вирусной инфекции, в том числе уровень репликации вируса в легких, в целом хорошо соотносятся с параметрами, описанными ранее [11]. Исключение составила инфицирующая доза вируса ($10^{6,5}$ ТЦИД₅₀ в ранее описанных опытах и 10^4 ТЦИД₅₀ в нашем случае), что может объясняться особенностями использованных вирусов и разной адаптацией их к животным. В ходе опытов

показано, что Ингавирин® приводит к ограничению инфекционного процесса в ткани легких животных. Это ограничение проявлялось снижением инфекционного титра вируса парагриппа в легочной ткани, степени отека легких и клеточной инфильтрации ткани, а также уменьшением вирусспецифического поражения клеток бронхиального эпителия. Как и в случае гриппозной пневмонии, эффект Ингавирина®, по-видимому, обусловлен сочетанием его противовирусного, противовоспалительного и цитопротекторного действия, что является несомненным достоинством этого препарата.

Полученные данные позволяют рассматривать Ингавирин® как перспективный противовирусный препарат, активный в отношении парагриппозной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубаев В. В., Гаришина А. В., Калинина Н. А. и др. Протективная активность препарата Ингавирин при экспериментальной летальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(H1N1) // Антибиотики и химиотер. – 2010. – Т. 55, № 5–6. – С. 24–31.
2. Зарубаев В. В., Кривицкая В. З., Небольсин В. Е., Киселев О. И. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина® в отношении вируса парагриппа человека // Антибиотики и химиотер. – 2010. – Т. 55, № 7–8. – С. 13–16.
3. Зарубаев В. В., Слита А. В., Сироткин А. К. и др. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина *in vitro* в отношении аденовируса человека // Антибиотики и химиотер. – 2010. – Т. 55, № 9–10. – С. 19–24.
4. Зарубаев В. В., Слита А. В., Беляевская С. В. и др. Противовирусная активность Ингавирина на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных // Вопр. вирусол. – 2011. – № 6. – С. 23–27.
5. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение терапевтической эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2) // Антибиотики и химиотер. – 2008. – Т. 53, № 11–12. – С. 27–30.
6. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Лыков М. В. и др. Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении “мексиканского” пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009 // Антибиотики и химиотер. – 2009. – № 3–4. – С. 15–17.
7. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение эффективности Ингавирина *in vitro* в отношении возбудителя аденовирусной инфекции // Антибиотики и химиотер. – 2009. – Т. 54. – № 7–8.
8. Abed Y., Boivin G. Treatment of respiratory virus infections // Antiviral Res. – 2006. – Vol. 70. – P. 1–16.
9. Alymova I. V., Taylor G., Takimoto T. et al. Efficacy of novel hemagglutinin-neuraminidase inhibitors BCX 2798 and BCX 2855 against human parainfluenza viruses *in vitro* and *in vivo* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48. – P. 1495–1502.
10. De Franceschi L., Fattovich G., Turrini F. et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 997–1004.
11. Greer C. E., Zhou F., Goodsell A. et al. Long-term protection in hamsters against human parainfluenza virus type 3 following mucosal or combinations of mucosal and systemic immunizations with chimeric alphavirus-based replicon particles // Scand. J. Immunol. – 2007. – Vol. 66. – P. 645–653.
12. Henrickson K. J. Parainfluenza viruses // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16. – P. 242–264.
13. Prince G. A., Porter D. D. Treatment of parainfluenza virus type 3 bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model using topical antibody and glucocorticosteroid // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 173. – P. 598–608.
14. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C., Murdoch D. R. Viral pneumonia // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1264–1275.
15. Saladino R., Ciambecchini U., Nencioni L., Palamara A. T. Recent advances in the chemistry of parainfluenza-1 (Sendai) virus inhibitors // Med. Res. Rev. – 2003. – Vol. 23. – P. 427–455.

Поступила 21.11.11