

большее количество ES $\beta$ L-продуцирующих штаммов было среди *E. coli* — 71,1%. Определено, что эти штаммы имеют низкую чувствительность к не- $\beta$ -лактамам антибиотикам. Наиболее активным препаратом к ES $\beta$ L-продуцирующим штаммам остается имипенем.

#### THE SPREADING OF EXTENDED-SPECTRUM OF ACTION $\beta$ -LACTAMASE AMONG THE ENTEROBACTERIA WHICH ARE MULTIRESTANT TO THE ANTIBIOTICS

*O.V. Pokas, M.M. Loskutova, I.F. Barcickaya*

On the basis of investigation of 127 strains of the enterobacteria which are multiresistant to the antibiotics, the production of ES $\beta$ L was revealed in 55,1% of microorganisms. The largest quantity of ES $\beta$ L-productive strains was among *E.coli* — 71,1%. It is defined, that these strains have low sensitivity to the non- $\beta$ -lactamase antibiotics. Imipenem remains the most active to ES $\beta$ L-productive strains preparation.

УДК 632.953:578.832

**Л.Д. Жаркова<sup>1</sup>, С.Л. Рибалко<sup>1</sup>,  
С.Т. Дядюн<sup>1</sup>, Е.О. Коваленко<sup>2</sup>,  
К.І. Гетьман<sup>2</sup>, В.С. Підгорський<sup>2</sup>**

#### АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЛЕКТИВІР

<sup>1</sup> ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України"

<sup>2</sup> Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України

Останнім часом найбільш перспективним вважається створення антивірусних препаратів, які впливають на перші стадії репродукції вірусів — адсорбцію та злиття вірусів з клітиною. Нові антивірусні препарати моделюються як ліганди імітації або імітатори рецепторів, що конкретно заміщують природні компоненти при взаємодії з клітиною хазяїна. До таких препаратів належать лектини — це білки або глікопротеїни, які мають здатність специфічно та зворотно взаємодіяти з глікокон'югатами клітин, не виключаючи порушення структури останніх. Лектини присутні у будь-якій біологічній системі, відіграють провідну роль у процесах вуглеводно-білкового впізнавання та мають широкий спектр біологічної дії. До таких препаратів належить препарат Лективір, синтезований та виділений з ростового середовища росту сапрофітної культури *Bacillus subtilis* в Інституті мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Лектин розпізнає тонкі відмінності в структурі сіалових кислот: їх кількість, типи, форми,

зв'язки. Найбільшу спорідненість він проявляє до сіаловмісних глікокон'югатів, які мають  $\alpha$ 2,3— $\alpha$ 2,6 зв'язки. Саме таку структуру мають термінальні частини олігоцукрів глікопротеїну в багатьох вірусів, що відіграють ключову роль у розпізнаванні вірусами клітин-мішеней.

Препарат Лективір нетоксична речовина з високою специфічною активністю. Це глікопротеїн, який містить у своєму складі 76,0% білка та 5,1% вуглеводів.

Метою дослідження було вивчення антивірусної активності (на моделі грипозної інфекції) препарату Лективір.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі використовували алантоїсні культури штамів вірусів грипу, які були одержані з мурею вірусів Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського, РФ:

- штам вірусу грипу A/PortChalmers/1/73 (H3N2) — інфекційний титр алантоїсної культури 7,0 lg EID<sub>50</sub>, титр гемаглютиніну — 1:256 ГАО/0,2 мл;
- штам A/FM/1/47 (H1N1) — інфекційний титр алантоїсної культури — 7,0 lg EID<sub>50</sub>/0,2 мл, титр гемаглютиніну — 1:512 ГАО/0,2 мл;
- штам вірусу грипу A/FM/1/47(H1N1) адаптований до легеневої тканини мишей. Інфекційний титр — 4,0 lg LD<sub>50</sub>, титр гемаглютиніну — 1:256 ГАО/0,2 мл.

**Лективір.** Препарат одержано в Інституті мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

**Активна субстанція** — лектин, синтезується та виділяється у середовище росту сапрофітної культурою *Bacillus subtilis*.

Лективір визначає тонкі відмінності в структурі сіалових кислот — їх кількість, типи, форми, зв'язки. Найбільшу спорідненість він проявляє до сіаловмісних глікокон'югатів, які мають  $\alpha$ 2,3 або  $\alpha$ 2,6 зв'язки.

На основі модифікації субстанції лектину розроблена лікарська форма препарату, яка одержала назву Лективір.

**Реакція гемаглютинації.** Реакцію гемаглютинації (РГА) ставили паралельно з 1% курячими еритроцитами або 0,75% еритроцитами морської свинки за загально прийнятою методикою [2].

**Визначення нейрамінідазної активності.** Визначення нейрамінідазної активності проводили за методом Aminoff [4]. До розведень нейрамінідази (0,1 мл) додавали 0,1 мл препаратів в різних

дозах та інкубували 1 год при 37°C, додавали фетуїн і залишали при 37°C на 18 год. Потім в кожну пробірку вносили по 0,25 мл перйодату натрію і інкубували 30 хв. Після цього додавали 0,4 мл арсеніту натрію, струшували і вносили по 2 мл тіобарбітурової кислоти. Кип'ятили протягом 7,5 хв, охолоджували на льоду. Потім додавали 5 мл підкисленого бутанолу, струшували, центрифугували 10 хв при 1500 об/хв. Активність нейрамінідази виражали в одиницях УФ-поглинання при довжині хвилі 549 нм або в процентах при порівнянні досліджуваних зразків.

**Визначення максимально переносної концентрації препарату Лективір.** Для визначення максимально переносної концентрації (МПК) препарату Лективір використовували клітини НГВЩ (неврінома гасерова вузла щура). У дослідах застосовували не менш десятих рядів лунок у плашці з культурою клітин для кожного розведення препарату в живильному середовищі. Розведення препарату становили: 10000; 5000; 2500; 1250; 625; 312; 156 мкг/мл. Плашки з культурами клітин інкубували при 37°C з подачею 5% CO<sub>2</sub> протягом 5 днів. Щодня робили перегляд оброблених і контрольних культур із метою виявлення наявності або відсутності цитопатогенної дії (ЦПД) в клітинах. Ступінь ЦПД визначали за зміною морфології клітини (округлення і зморщування клітин, відторгнення клітин від поверхні субстрату, по 4-плюсовій системі від 1+ до 4+).

За максимально переносну концентрацію препарату приймали його найбільшу кількість, що не викликала дегенерації клітин.

**Визначення хіміотерапевтичного індексу препарату Лективір.** Хіміотерапевтичний індекс (ХТІ) Лективіру стосовно вірусу грипу визначали шляхом встановлення співвідношення МПК до мінімально активної концентрації (МАК), що являє собою мінімальну кількість препарату, яка гальмує розвиток вірусспецифічної ЦПД на 50%. Для визначення МАК тест-вірус у дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл вносили в культуру клітин НГВЩ і інкубували протягом 60 хв при 37°C. Після адсорбції вірусу на клітинах його видаляли і клітини відмивали живильним середовищем, після чого в підтримуюче середовище (RPMI-1640 + 2% фетальної сироватки) вносили препарат Лективір у концентрації від 25,0 до 1,56 мкг/мл.

Відсутність ЦПД в оброблених пробах, при наявності його в контролі, а також різниця поміж

інфекційними титрами в оброблених пробах у порівнянні з контрольними, зараженими вірусом грипу, дозволили виявити МАК препарату.

Для визначення антивірусної активності препарату Лективір в умовах *in vitro* використовували добову перещеплювану культуру клітин МДСК (клітини нирки собаки) із суцільним шаром. Клітини вирощували в плашках на середовищі RPMI-1640 + 10% фетальної сироватки (Nunclon, Surface, Denmark) при температурі 37°C в термостаті з подачею CO<sub>2</sub>. Середовище росту зливали, до клітин додавали препарат Лективір різної концентрації або вірус грипу, в залежності від модифікації експерименту. Через 1 год контакту вірус, що не адсорбувався, видаляли й в лунки вносили підтримуюче середовище (живильне середовище без сироватки).

Наступного дня в лунки плашок, що інкубувалися із різними розведеннями препарату вносили вірус грипу в дозі 100 ІД<sub>50</sub> (профілактична схема досліду), а в лунки, що були інфіковані вірусом, вносили досліджуваний препарат різного розведення (лікувальна схема досліду). Культури інкубували в термостаті з подачею CO<sub>2</sub> протягом 3 діб, щодня контролюючи за допомогою мікроскопу.

Через 72 год інкубації клітин культуральну рідину збирали і в ній визначали активність гемаглютиніну (ГА) і інфекційний титр вірусу грипу з титруванням в культурі клітин.

Цитологічні препарати готували по загальноприйнятій методиці, після фіксації клітин МДСК в рідині Шабадша та окраски гематоксилін-еозином. Мітотичний індекс вираховували шляхом підрахунку 3000–10000 переглянутих клітин та виражали в промілле (‰) — кількість мітозів на 1000 клітин. Одночасно визначали наявність патологічних форм мітозів (у %), для чого була використана класифікація, розроблена В.Н. Блюмкіним [1].

Дослідження цитологічних препаратів проводили при об'єктиві x100 та x40, окулярі ×10 в мікроскопі Standard 20, Zeiss.

Дослідження по визначенню антигрипозної активності *in vivo* проводили за профілактичною та лікувальною схемами. Неінбредним мишам *per os* вводили препарат Лективір в дозі 0,2 мг/кг (одна група мишей) за 24 години до інтраназального зараження вірусом грипу, адаптованого до легеневої тканини мишей, в дозі 10 LD<sub>50</sub> (профілактична схема) і через 24 години після зараження вірусом грипу (лікувальна схема).

Одночасно ставили контроль вірусу грипу для профілактичної та лікувальної схеми дослідів. Облік ефективності дії препарату здійснювали по індексу ефективності.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перший етап вивчення антивірусної активності речовин є визначення МПК, МАКК та ХТІ.

Згідно з методикою визначення МПК препарату, було встановлено, що масимально переносна концентрація препарату Лективір дорівнює 2500,0 мкг/мл.

Результати визначення МАК препарату по відношенню до вірусу грипу представлені в табл. 1.

Відповідно до методичних рекомендацій [5], речовину або препарат вважають такими, що має антивірусну активність, при зниженні рівня репродукції вірусу на 2,0 lg і більше. Отже, МАК Лективіру відповідає 1,56 мкг/мл.

Узагальнені результати визначення МПК, МАК і ХТІ препарату Лективір представлені в табл. 2.

Наведені результати визначення показників МПК, МАК і ХТІ дають змогу віднести препарат Лективір до високоактивних антивірусних препаратів.

Отримані результати дали підставу для вивчення препарату як антигрипозного заходу.

Наступний етап дослідження препарату Лективір полягав у вивченні його профілактичної та лікувальної дії в культурі клітин МДСК на моделі

експериментальної грипозної інфекції *in vitro* (штам А/FM/1/47 (H1N1), А/PortChalmers/1/73 (H3N2) та *in vivo* з адаптованим вірусом грипу А/FM/1/47 (H1N1).

В табл. 3 та 4 представлені результати вивчення впливу препарату Лективір *in vitro* на репродукцію вірусів грипу штам А/FM/1/47 (H1N1) та штаму А/Port Chalmers/1/73 (H3N2).

Інфекційний титр вірусу грипу штам А/FM/1/47 (H1N1) в МДСК дорівнював 6,0 lg ID<sub>50</sub> а штаму А/PortChalmers/1/73 (H3N2) — 8,0 lg ID<sub>50</sub>.

Як видно із табл. 3 та 4, де представлені дані по визначенню впливу препарату Лективір на інфекційний титр вірусів грипу А(H1N1) та А(H3N2) при профілактичній та лікувальній схемі внесення препарату, препарат пригнічує репродукцію вірусів грипу в дозах від 25,0 до 1,56 мкг/мл.

Вплив препарату Лективір на мітотичний режим вивчали в перещеплюваній культурі клітин МДСК (клітини нирки собаки), зараженої вірусом грипу А/FM/1/47 (H1N1) та обробленої Лективіром в дозі 3,42 мкг/мл. Цитологічні препарати готували по загальноприйнятій методиці, після фіксації в рідині Шабдаша та окраски гематоксилін-еозином. Мітотичний індекс виходили шляхом підрахунку 3000–10000 переглянутих клітин та виражали в проміллі (‰) — кількість мітозів на 1000 клітин. Одночасно визначали наявність патологічних форм мітозів (у %). Результати приведені в табл. 5.

Таблиця 1

#### Максимально активна концентрація препарату Лективір по відношенню до вірусу грипу

Концентрація препарату, мкг/мл	Титр вірусу в lg ТЦД <sub>50</sub>	Показник інгібіції в lg ТЦД <sub>50</sub>
25,0	3,0±0,14	2,0±0,08
12,5	2,2±0,09	2,8±0,12
6,25	2,1±0,09	2,9±0,12
3,12	2,0±0,08	3,0±0,13
1,56	2,0±0,08	3,0±0,13
0,78	4,5±0,18	0,5±0,02
Контроль вірусу	5,0±0,21	—

Таблиця 2

#### Результати визначення масимально переносної концентрації, масимально активної концентрації і хімотерапевтичного індексу препарату Лективір

Препарат	Максимально переносна концентрація, мкг/мл	Максимально активна концентрація, мкг/мл	Хімотерапевтичний індекс
Лективір	2500	1,56	1604

Вивчення впливу препарату Лективір на репродукцію вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1) *in vitro*

Доза, мкг/мл	Вплив			
	профілактичний		лікувальний	
	Інфекційний титр вірусу в lg ID <sub>50</sub>	Показник інгібіції lg ID <sub>50</sub>	Інфекційний титр вірусу в lg ID <sub>50</sub>	Показник інгібіції lg ID <sub>50</sub>
25,0	2,0	4,0	1,0	5,0
12,5	3,0	3,0	3,0	3,0
6,25	3,0	3,0	2,0	4,0
3,12	3,0	3,0	2,0	4,0
1,56	4,0	2,0	3,0	3,0
0,78	6,0	0	6,0	6,0
Контроль вірусу	6,0	—	6,0	—

Таблиця 4

Вивчення впливу препарату Лективір на репродукцію вірусу грипу A/PortChalmers/1/73 (H3N2) *in vitro*

Доза, мкг/мл	Вплив			
	профілактичний		лікувальний	
	Інфекційний титр вірусу в lg ID <sub>50</sub>	Показник інгібіції lg ID <sub>50</sub>	Інфекційний титр вірусу в lg ID <sub>50</sub>	Показник інгібіції lg ID <sub>50</sub>
25,0	6,0	2,0	5,0	3,0
12,5	6,0	2,0	5,0	3,0
6,25	5,0	3,0	6,0	2,0
3,12	6,0	2,0	5,5	2,5
1,56	6,0	2,0	6,0	2,0
0,78	7,0	1,0	7,0	1,0
Контроль вірусу	8,0	—	8,0	—

Таблиця 5

Вплив препарату Лективір на мітотичний режим клітин МДСК, заражених вірусом грипу

Вплив	Мітотичний індекс, ‰	Аномальні мітози, %
Інтактні клітини	14,9±0,6	19,6±1,7
Лективір	16,1±0,6	22,0±1,8
Вірус грипу	10,7±0,5	33,3±2,1
Лективір + вірус грипу	15,6±0,6	22,7±1,8

З представлених даних видно, що препарат Лективір не впливав на мітотичний режим клітин у порівнянні з інтактними клітинами, вірус грипу пригнічував мітотичний індекс (10,7‰) та збільшував кількість аномальних форм мітозу (33,3%), у інтактних клітин ці показники дорівнювали 14,9‰ (t=5,25) та 19,6% (t=5,2) відповідно. Обробка Лективіром клітин, заражених вірусом грипу, приводила до нормалізації показників мітотичного режиму, що є підтвердженням ефективної інгібіції репродукції вірусу грипу Лективіром.

Для визначення антигрипозної активності препарату Лективір *in vivo* використовували модель грипозної пневмонії у мишей.

Дослідження по визначенню антигрипозної активності проводили за профілактичною та лікувальною схемами. Для цієї мети був використаний штам вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1), адаптований до легенів білих мишей, який пройшов 15 пасажів на мишах, інфекційний титр — 4,0 lg LD<sub>50</sub>, 100% летальність мишей спостерігалася на протязі 5 діб. Результати дослідження представлені в табл. 6.

Захисна дія препарату Лективір при профілактичній та лікувальній схемах введення *per os* мишам, заражених адаптованим штамом вірусу грипу А/ФМ/1/47 (H1N1)

Препарат	Доза	Кількість мишей	Із них загинуло		ІЕ
			Всього	%	
<i>Профілактична схема введення препарату</i>					
Лективір А/ФМ/1/47	0,2 мг/кг 10 LD50	10	0	0	100,0
		10	10	100	—
<i>Лікувальна схема введення препарату</i>					
Лективір А/ФМ/1/47	0 мг/кг 10 LD50	10	0	0	100,0
		10	10	100	—

Результати, представлені в табл. 6, свідчать, що при профілактичному та лікувальному введеннях *per os* Лективіру спостерігається повний захист тварин від грипозної інфекції. Індекс ефективності високий і дорівнює 100,0.

Враховуючи той факт, що Лективір має афінність до фетуїну було зроблено припущення, що Лективір може бути субстратом для визначення активності нейрамінідаз вірусів грипу та бактерій. Результат проведених досліджень, де як субстрат для визначення нейрамінідазної активності вірусів грипу був використаний Лективір, представлений в табл. 7.

В результаті проведених досліджень показано, що Лективір являє собою активний субстрат для визначення активності нейрамінідази вірусів грипу, так для вірусу грипу А (H3N2) активність Лективіру як субстрат навіть на 10% більша ніж фетуїну.

Таким чином, доведено, що антигрипозна дія препарату Лективір відбувається за рахунок зв'язування нейрамінідази вірусів грипу з Лективіром як субстрату.

Дослідженнями Е.О. Коваленко [3] було встановлено, що препарат лектин містить рецептори  $\alpha$ -ізомер NaNa, який пов'язаний зв'язком

$\alpha$ 2–3 з галактозою. Роботами [6–10] показано що сіалоспецифічні рецептори саме такої специфічності NaNa  $\alpha$ 2,3-Gal містяться в глікопептидах gp120 вірусу імунодефіциту людини, вірусу герпеса простого 1 типу (HSV-1), вірусу Епштейн–Барра, цитомегаловірусу, вірусу лімфоцитарного хоріонменінгіту (LCMV), вірусу везикулярного стоматиту, вірусів грипу, респіраторно-синцитіального, токсинах *Clostridium petringers*, холери. Саме за рахунок цих рецепторів здійснюється взаємозв'язок з гемаглютиніном вірусу грипу. Тому введення в цю систему препарату Лективір, який має спорідненість до сіаловмісних кон'югатів, буде приводити до конкурентного інгібування адсорбції вірусу грипу, і відповідно, подальшої репродукції вірусу грипу.

Для того, щоб підтвердити висунуту гіпотезу, були проведені наступні дослідження: до 10 мкг Лективіру додавали 4 мкг/мл муцину підщелепної залози, тобто пригнічували дію рецепторів лектину. Препаратом Лективір + муцин обробляли клітини МДСК, після адсорбції препарату клітини інфікували вірусом грипу. Як контроль реплікації вірусу грипу були використані культури, інфіковані вірусом грипу, та культури

Визначення нейрамінідазної активності вірусів грипу при використанні препарату Лективіру як субстрату

Субстрат	ОГ (ОГ/549) при взаємодії з вірусами грипу (% інгібіції нейрамінідазної активності)			
	А (H3N2)	А (H1N1)	Вірус грипа В	Нейрамінідаза <i>Astrobacter ureafaciens</i>
Лективір	0,850 ± 0,036* (93,4%)**	0,710 ± 0,03* (78,0%)**	0,690 ± 0,03* (75,8%)**	0,910 ± 0,04
Фетуїн	0,790 ± 0,03* (83,16%)**	0,720 ± 0,03* (75,8%)**	0,700 ± 0,03* (73,7%)**	0,950 ± 0,04

Позначення: \* чисельник — оптична густина зразка; \*\* знаменник — процент гальмування нейрамінідазної активності.

## Вплив препарату Лективір на вірус грипу

Вплив	Інфекційний титр в Іg ID <sub>50</sub>
Лективір + муцин + вірус грипу	5,5
Лективір + вірус грипу	3,0
Вірус грипу	6,0

оброблені препаратом Лективір в тій же дозі. Результати наведені в табл. 8.

Аналізуючи одержані дані, слід відмітити, що зняття спорідненості сіаловмісних зв'язків  $\alpha 2,3$  з галактозою у препарату Лективір муцином підшелепної залози відміняла пригнічуючу дію Лективіру на репродукцію вірусу грипу.

Таким чином, в серії експериментів було показано, що інгібіція репродукції вірусу грипу здійснюється на стадії адсорбції вірусу грипу, шляхом пригнічення рецептора глікопротеїну вірусу грипу Лективіром та взаємодії нейрамінідази вірусу грипу з Лективіром як субстратом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Блюмкин В.Н., Жданов В.М. Влияние вирусом на хромосомный аппарат и деление клеток. — М.: Медицина, 1973.
2. Горбунова А.С., Соколов М.И. Руководство по лабораторной диагностике гриппа, парагриппа и аденовирусных болезней. — М., 1960.
3. Коваленко Е.О. Позаклітинні лектини бактерій роду *Vacillus* / Автореф. докт. дис. — К., 1999. — 36 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. — К., 2001. — С. 371–396.
5. Aminoff D. Methods for the quantitative estimation of *N*-acetyl-neuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids // *Biochem. J.* — 1961. — Vol. 81. — P. 384–392.
6. Balzarini J, Neyts J., Schols D. et al. The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium hybrid* and *Epipactis helleborine* and the (*N*-acetylglucosamine)*n*-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency viruses and cytomegalovirus replication in vitro // *Antiviral Res.* — 2002. Vol. 18 (2). — P. 191–207.
7. Krivan H.C. et al Purification of *Clostridium difficile* toxin A by affinity chromatography on immobilized thyroglobulin // *Infect. Immun.* — 1987. — Aug, Vol. 55 (8). — P. 1873–1877.
8. Miller J. and Anders M. Virus-cell interactions in the induction of type 1 interferon by influenza virus in mouse spleen cells // *J. Gen. Virol.* — 2003. — Vol. 84. — P. 193–202.
9. Wellsh R., O'Donnel C., Reed D. Evaluation of Gala 1-3 Epitope as Host Modific Eliciting Natural Humoral Immunity to Enveloped Viru // *J. Virol.* — 1998. — June, Vol. 72 (6). — P. 4650–4656.
10. Varki A. Biological Roles of Oligosaccharides // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 26, № 5. — P. 18713–18716.

АНТИВИРУСНА АКТИВНОСТЬ  
ПРЕПАРАТА ЛЕКТИВИР

Л.Д. Жаркова, С.Л. Рыбалко, С.Т. Дядюн,  
Э.А. Коваленко, К.И. Гетьман, В.С. Подгорский

В работе представлены результаты исследований по изучению антивирусной активности препарата Лективир

*in vitro* и *in vivo*. Исследования установили максимально переносимую концентрацию препарата, минимально активную концентрацию, химиотерапевтический индекс, что дает основание отнести этот препарат к высокоактивным антивирусным препаратам. Лективир угнетает репродукцию вируса гриппа на 2,0–3,0 Іg ID<sub>50</sub> и полностью защищает животных от экспериментальной гриппозной инфекции при профилактической и лечебной схеме введения препарата. В серии экспериментов было показано, что механизм действия осуществляется на стадии адсорбции вируса гриппа путем связывания рецептора гликопротеина вируса гриппа и взаимодействия нейраминидазы вируса гриппа с Лективиром как субстратом.

## ANTIVIRAL ACTIVITY OF LECTIVIR

L.D. Zharkova, S.L. Rybalko, S.T. Diadiun,  
E.O. Kovalenko, K.I. Hetman, V.S. Pidhorskyi

The results of the study of antiviral activity of Lectivir *in vitro* and *in vivo* have been presented. The maximal tolerable concentration of Lectivir is 2500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , the minimal active concentration — 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and chemotherapeutic index — 1604. Based on these data, the anti-influenza substance Lectivir is to be considered as highly active antiviral substance. Lectivir inhibits reproduction of influenza virus by 2.0–3.0 Іg ID<sub>50</sub> protecting completely the animals in the setting of the experimental influenza infection both in prophylactic and therapeutic treatment regimen. The mechanism of antiviral activity involves the binding of glycoprotein receptor of influenza virus at the stage of viral adsorption and the interaction of viral neuraminidase with Lectivir as a substrate.

УДК 616-005.6-056.7:575.224.2

Г.В. Макух, Л.Б. Чорна,  
О.З. Гнатейко, Д.В. Заставна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА  
ДІАГНОСТИКА СПАДКОВИХ ЧИННИКІВ  
ТРОМБОФІЛІЇ: МУТАЦІЙ G1691A ГЕНА *FV*  
ТА G20210A ГЕНА *FII*, АЛЕЛЬНОГО  
ПОЛІМОРФІЗМУ 675 4G/5G ГЕНА *PAI-1*

ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України",  
Львів, Україна

Тромбофілія — підвищена схильність організму до розвитку тромбозів, яка обумовлена порушеннями регуляторних механізмів системи