

С.Л. Рибалко¹, Л.М. Носач²,
О.Ю. Повниця², С.Т. Дядюн¹,
О.В. Максименко¹

**ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИ-ВІЛ ДІЇ
ПРЕПАРАТІВ, ВИРОБНИЦТВА
ЗАТ “ФФ “ДАРНИЦЯ” (УКРАЇНА),
“GLAXO WELLCOME” (ВЕЛИКОБРИТАНІЯ),
“BOEHRINGER INGELHEIM” (НІМЕЧЧИНА)**

¹ ДУ “Інститут епідеміології і інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

² Інститут мікробіології і вірусології імені Д.К. Заболотного НАНУ, м. Київ

Одна з проблем сучасної медицини пов’язана з ВІЛ-інфекцією, яку викликають два лімфотропних віруси — ВІЛ-1 та ВІЛ-2. Віруси імунодефіциту людини викликають прогресуючу імунопатологічну дисфункцію через деструкцію Т-лімфоцитів, що призводить до розвитку опортуністичних інфекцій, малігнізації і смерті. Захворюваність на ВІЛ постійно зростає, тому насиченість ринку антиретровірусними препаратами є необхідною.

В реплікативному циклі ВІЛ існує декілька етапів, які можуть бути мішенями дії хіміопрепаратів і можуть бути використаними при їх розробці. Це прикріплення вірусу до клітини, зв’язування з мембраною клітини, проникнення в клітину, “роздягання” вірусного капсиду, транскрипція віріонної РНК в провірусну ДНК, циркуляризація та інтеграція провірусної ДНК в геном клітини, реплікація провірусної ДНК та транскрипція її в мРНК, трансляція попередників пізніх віріонних білків та їх модифікація, формування віріонів. Більшість із цих етапів потребують наявності вірус специфічних білків, які кодується вірусним геномом. Так, адсорбція вірусу потребує специфічної взаємодії між вірусним глікопротеїном gp120 і клітинним CD4 рецептором, транскрипція РНК в ДНК каталізується вірус-асоційованою зворотною транскриптазою. Інтеграція провірусної ДНК в геном клітини здійснюється інтегразою чи ендонуклеазою, протеолітичне розщеплення попередників вірусних білків — віріонною протеазою. Поки що відсутні препарати, які діяли б на всі етапи репродукції ВІЛ. Відомі анти-ВІЛ речовини різного походження з визначеним механізмом дії [4–12, 14–19]. Це полісахариди,

які блокують прикріплення вірусу до клітини, синтетичні пептиди, біциклами, n-докозанол та інші, які блокують зв’язування ВІЛ з клітиною, антисенс олігонуклеотиди — інтерферують з транскрипцією і трансляцією вірусного геному, інгібітори глікозилювання, інгібітори протеази, нуклеозидні і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази.

В США [4] в лікуванні ВІЛ інфекцій використовують антиретровірусні препарати 3 різних класів. Це нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази — зидовудин чи азидотимідин, діданозин, залцитабін, диданозин, ставудин, ламівудин, абакавір; нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTIs) — невірапін, делавірдин, ефавіренз; інгібітори протеази ВІЛ (PI), які блокують розщеплення gag-pol білка попередника і пригнічують формування зрілих інфекційних віріонів.

Вже в перші роки стало ясно, що для досягнення найвищого ефекту необхідно використовувати їх не в монотерапії, а в комбінації. Існує декілька причин застосування препаратів в комбінації:

- отримати синергізм дії речовин, які діють на різні молекулярні мішені,
- зменшити дозу і токсичний ефект
- запобігти чи зняти резистентність вірусу до речовин.

Для запобігання формування резистентності штамів при ВІЛ-інфекції рекомендується використання комбінації препаратів, які відносяться до різних класів. Це так звана високоактивна ретровірусна терапія (ВААРТ, HAART), яка включає три анти-ВІЛ препарати. Проте і вона може бути недостатньою для досягнення мети у пацієнтів з високою вірусною навантажкою на початку лікування. При такій клінічній ситуації необхідно використовувати 4 і більше препаратів. Так, “mega-HAART” анти-ВІЛ терапія включає понад 6 антиретровірусних препаратів. Тому впровадження в медичну практику більш доступних анти-ВІЛ препаратів одного і різних класів хімічних речовин є актуальним і необхідним.

Метою роботи було проведення порівняльного дослідження цитотоксичності і специфічної анти-ВІЛ дії в культурі клітин лікарських засобів ЗАТ “ФФ” Дарниця”, а саме: комбівіру, до складу якого входять два нуклеозидних аналози азидотимідин та ламівудин і нуклеозидного аналога невірапіну в порівнянні з відповідними рефренс-препаратами: комбівіром

(“GlaxoWellcome”, Великобританія) та вірамуном (“Boehringer Ingelheim”, Німеччина).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вірус імунодефіциту людини (референс-штам ВІЛ-1RF) — у вигляді продукуючої культури МТ4/ВІІ ЛБК — Т-лейкоцити людини — продуцента вірусу імунодефіциту І типу, отриманий з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д. І. Івановського. Вірус імунодефіциту людини культивували як в суспензійній культурі клітин МТ-4, так і перешеплюваній культурі клітин НГУК. Характеристика вірусу ВІЛ-1 наведена в табл. 1. Вірус зберігався при -70°C .

Таблиця 1

Характеристика вірусу імунодефіциту людини

Культура клітин	Експресія p24 (оптична густина при 492 нм, ОГ)	Інфекційний титр ВІЛ в Іg ID ₅₀
МТ-4	3,069	6,0
НГУК	3,024	4,5

За даними непрямої імунофлюоресценції з моноклональними антитілами до антигену p24 ВІЛ-1 інфікованість цих клітин досягала практично 100%. Тотожність ВІЛ-1 було підтверджено в реакції нейтралізації з використанням діагностичного набору “Genetic Systems™ HIV-1 Confirmatory Assay” (BioRad, USA).

Культура клітин. Лімфобластоїдна лінія клітини МТ-4 отримана з банку клітин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології НАН України. Живильне середовище складалось із 88% середовища RPMI 1640 (“Sigma”) з додаванням 12% інактивованої прогріванням сироватки ембріона корови (“ПанЕко” Москва) і антибіотиків. Клітини вирощували в пластикових флаконах (“Nunc”) об’ємом 50 мл при 37°C та 5% CO_2 . Кожні 3–4 дні живі клітини підраховували за допомогою трипанового синього та розсівали в початковій концентрації $2,5 \cdot 10^5$ клітин на 1 мл.

Лінія клітин НГУК — невринома гассерова вузла щура, одержана в НДІ морфології людини РАМН. Живильне середовище складалось із 88% середовища RPMI 1640 (“Sigma”) з додаванням 12% інактивованої прогріванням сироватки ембріона корови (“ПанЕко” Москва) і антибіотиків.

Препарати. Комбівір (комбінований препарат, одна таблетка якого містить 300 мг ази-

дотимідину та 150 мг ламівудину) виробництва ЗАТ “ФФ “Дарниця” та препарат порівняння “Combivir” (що містить 300 мг азидотимідину та 150 мг ламівудину) виробництва “Glaxo Wellcome” Великобританія; невірапін виробництва ЗАТ “ФФ “Дарниця” та препарат порівняння — вірамунон виробництва “Boehringer Ingelheim”

Вміст таблетки розчиняли в 2 мл DMSO, доводили до об’єму 10 мл середовищем RPMI 1640, фільтрували через стерилізуючі фільтри фірми “Millipore” з розміром пор 0,22 мкм. На ростовому середовищі (88% середовища RPMI1640 та 12% сироватки ембріона теляти) готували робочі розведення препаратів. Початкова концентрація препаратів 100 мМ.

Визначення цитотоксичної дії речовин в культурі клітин. Дослідження антивірусної дії потенційних лікарських засобів включає визначення їх цитотоксичної дії. Цей показник необхідний для характеристики препарату, визначення хіміотерапевтичного індексу (ХТІ) чи, як прийнято в міжнародній практиці, індексу селективності (selectivity index, SI). За міжнародним протоколом показником цитотоксичності є CC_{50} — цитотоксична концентрація, в якій препарат зменшує кількість живих клітин на 50% порівняно з контролем в разі використання трипанового синього або це концентрація за якої оптична густина зразка зменшується на 50%, в разі застосування колориметричного автоматизованого МТТ-методу [13]. Клітини вирощували в 96-лункових плашках і через 24 год росту інкубували з препаратами в різних концентраціях, зазвичай протягом 5 діб, на кожну концентрацію препарату використовували 4 лунки з клітинами. Для визначення показника CC_{50} використовували програму лінійної регресії “Microsoft Excel 2007”

Визначення мітотичного індексу та патологічних мітозів. Для цитологічного аналізу використовували моношарову лінію клітин НГУК, чутливу до ВІЛ. Клітини вирощували на накривних скельцях, 24 години росту клітини інкубували в середовищі з додаванням препаратів в концентрації 0,25 мМ/мл, через 24 год клітини фіксували та фарбували гематоксилін-еозинном за загальноприйнятою методикою. Мітотичний індекс визначали шляхом обчислення 3000–10000 клітин і виражали в промілле (‰) — тобто, число мітозів на 1000 клітин. Одночасно визначали наявність патологічних форм мітозів [1]

Визначення мутагенної дії препарату. Всього в дослід було взято 6 груп мишей по 5 тварин

в кожній групі: 1 — інтактні миші (контроль); 2 — введення внутрішньочеревинно циклофосфаміду (“Неозар” фірми “Адрія”) в дозі 20 мг/кг (позитивний контроль); 3 — одноразове введення зидовудину в дозі 0,25 мМ (внутрішньочеревинно); 4 — введення зидовудину 1 раз на добу на протязі 3 днів, кожне введенні в дозі 0,25 мМ (внутрішньочеревинно); 5 — введення препарату ретровір в дозі 0,25 мМ 1 раз на добу (внутрішньочеревинно); 6 — введення препарату ретровір 1 раз на добу на протязі 3 днів, кожне введення в дозі 0,25 мМ (внутрішньочеревинно). Для досліджень препарати готували з кісткового мозку мишей за методикою [3]. Цитогенетичний аналіз стану хромосом проводили на стадії метафази. Для цього мишам внутрішньочеревинно вводили колхіцин двічі з інтервалом 1,5 години. Потім тварин забивали та з стегнової кістки за допомогою 1% розчину цитрату натрію вимивали кістковий мозок і проводили 4-разову фіксацію в суміші етилового(або метилового) спирту та льодяної оцтової кислоти (3:1). Одержані препарати фарбували протягом 30 хвилин азур-еозином. В кожній групі було проаналізовано по 2 скельця від кожної тварини, в кожній групі було проаналізовано по 500 метафазних пластинок. Цитологічні та цитогенетичні дослідження проводили при об’єктиві $\times 100$ та $\times 40$, окулярі $\times 10$ (мікроскоп Standard 20, Zeiss).

Визначення анти-ВІЛ активності препаратів. Для визначення анти-ВІЛ активності досліджуваних препаратів використовували традиційну модель первинно-інфікованих вірусом імунодефіциту людини суспензійних клітин МТ-4. Інфікування клітин МТ-4 штамом ВІЛ-1 проводили таким чином: до клітинної суспензії в концентрації $4 \dots 5 \cdot 10^5$ кл/мл додавали вірус з розрахунку 100 ІД₅₀/лунку. Інгібуючий ефект препаратів оцінювали на 5 добу культивування по синтезу вірусного антигену, який визначали імуноферментним методом. Крім того визначали синтез інфекційного вірусу. Інфекційний титр ВІЛ-1 визначали таким чином: десятикратні розведення зразка вносили в лунки планшет з клітинами МТ-4 і культивували при 37°C в атмосфері 5% CO₂. Через 5 діб з кожної лунки відбирали середовище і визначали методом ІФА наявність в ньому антигену р24 ВІЛ-1. Для цього використовували тест-систему “Genetic Systems™ HIV-1 Ag EIA” (BioRad). Контролем були ВІЛ-інфіковані клітини, які інкубували в середовищі за відсутності досліджуваних пре-

паратів. За ефективну інгібуючу концентрацію ЕС₅₀ приймали таку в якій препарат зменшував кількість антигену р24 ВІЛ за показниками ІФА на 50% та інфекційний титр вірусу не менш як на 1,7–2,0 lg ІД₅₀ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження препарату комбівір “ФФ” Дарниця”

Показники цитотоксичності комбівіру “ФФ” Дарниця” та препарату порівняння — комбівіру “Glaxo Wellcome” були визначені через 5 діб інкубування їх з клітинами МТ-4 за допомогою двох незалежних методичних прийомів. Половинна цитотоксична концентрація (СС₅₀), яка визначена при підрахунку живих клітин з використанням фарбника трипанового синього, та обчислена за допомогою регресійного аналізу становила для комбівіру “ФФ” Дарниця” 379 мкг/мл, а для комбівіру “Glaxo Wellcome” — 169 мкг/мл. Цей показник визначений МТТ-методом для комбівіру “ФФ” Дарниця” становив 207 мкг/мл, а для комбівіру “Glaxo Wellcome” — 311 мкг/мл. Як видно з наведених значень показники цитотоксичності препаратів, визначені за двома методами, близькі (різниця між ними знаходиться в межах 2-кратного розведення препаратів).

Вивчення цитологічної та цитогенетичної дії препарату комбівір показало, що він не має мутагенних властивостей.

Анти-ВІЛ активність препарату комбівір “ФФ” Дарниця” досліджували в культурі клітин МТ-4 в таких концентраціях: 112; 11,2; 1,12; 0,112; 0,0112; 0,00112 мкг/мл. В присутності кожної концентрації препарату, інфіковані ВІЛ клітини МТ-4 культивували протягом 5 діб, після чого визначали інфекційний титр вірусу. Як референс-препарат використовували комбівір “Glaxo Wellcome” в таких же концентраціях. Результати досліджень наведені в табл. 2 та 3.

Визначена ефективна інгібуюча концентрація (ЕС₅₀), в якій препарат пригнічує репродукцію ВІЛ не менш як на 1,7-2,0 lg ID₅₀. Для комбівіру “ФФ” Дарниця”. ЕС₅₀ дорівнює 0,0112 мкг/мл, для комбівіру “Glaxo Wellcome” вона також становить 0,0112 мкг/мл.

Встановлено, що препарати комбівір “ФФ” Дарниця” і комбівір “Glaxo Wellcome” статистично достовірно пригнічували репродукцію ВІЛ в нетоксичних концентраціях 112 мкг/мл — 0,00112 мкг/мл порівняно з контролем.

Анти-ВІЛ активність комбівіру “ФФ” Дарниця” в культурі клітин МТ-4

Концентрація препарату, мкг/мл	Рівень експресії p-24 антигену ВІЛ розведення / оптична густина при 492 нм						Інфекц. титр ВІЛ, -lg ID ₅₀
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
112	3,063	0,138	0,048	0,045			3,2
11,2	3,105	0,320	0,189	0,115			
1,12	3,105	0,140	0,089	0,065			
0,112	3,103	0,253	0,131	0,091			3,2
0,0112	3,189	0,450	0,218	0,110			3,6
0,00112	3,061	1,212	0,818	0,392	0,292	0,158	5,5
0 (контроль ВІЛ)	3,056	1,194	0,840	0,410	0,284	0,160	6,0

Таблиця 3

Анти-ВІЛ активність комбівіру “Glaxo Wellcome” в культурі клітин МТ-4

Концентрація препарату, мкг/мл	Рівень експресії p-24 антигену ВІЛ розведення / оптична густина при 492 нм						Інфекц. титр ВІЛ, -lg ID ₅₀
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
112	3,066	0,253	0,139				2,8
11,2	3,055	0,198	0,065				2,0
1,12	3,020	0,350	0,248				3,5
0,112	3,084	0,210	0,160				3,0
0,0112	3,055	0,205	0,148				2,8
0,00112	3,110	0,724	0,454	0,297	0,195		5,2
0 (контроль ВІЛ)	3,056	1,194	0,840	0,410	0,284	0,160	6,0

Дослідження препарату невірапін “ФФ” Дарниця”

Невірапін (Nevirapine, Viramune) — високо-специфічний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ-1 нуклеозидної природи (NNRTIs — Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor). Хімічна структура: 11-циклопропіл-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дипіридо [3,2-b, 2',3-f] [4,7] діазепін-6-он; VI-RG-587. Він ефективно блокує реплікацію ВІЛ-1 в інфікованих клітинах при гострій інфекції, 50% ефективна інгібуюча концентрація (EC₅₀) в межах 40 нМ. Невірапін не діяв на репродукцію ВІЛ-2 навіть при значно вищій концентрації, яка в 2500 раз перевищувала EC₅₀ для ВІЛ-1.

На відміну від інгібіторів нуклеозидної природи невірапін зв'язується зі зворотною транскриптазою і формує стійкий неактивний комплекс “фермент-субстрат”.

Невірапін “ФФ” Дарниця” та препарат порівняння вірамун “Boehringer Ingelheim” не проявили цитотоксичності при інкубуванні їх з клітинами

МТ-4 протягом 3 діб в концентрації 15 мМ, як при використанні МТТ-методу дослідження, так і трипанового синього. Більш тривале інкубування клітин з препаратами (протягом 5 діб) і застосування лінійного регресійного аналізу дозволило визначити СС₅₀ невірапіну. За впливом на життєздатність клітин при використанні фарбника трипанового синього та камери Горяєва для підрахунку живих клітин СС₅₀ невірапіну становила 18 мМ, а при використанні колориметричного МТТ-методу — 21 мМ. Тобто показники СС₅₀ невірапіну визначені обома методами близькі. Невірапін не був токсичнішим в порівнянні з вірамуном, СС₅₀ якого становила 15 мМ.

Визначення анти-ВІЛ активності препарату невірапін проводили в культурі клітин МТ-4. Препарат використовували в концентраціях: 0,25 мкМ, 0,025 мкМ і 0,0025 мкМ. В таких же концентраціях використовували референс-препарат вірамун “Boehringer Ingelheim” Результати досліджень наведені в табл. 4 та 5.

Анти-ВІЛ активність препарату невірапін “ФФ”Дарниця” в культурі клітин МТ-4

Концентрація препарату, мкМ	Рівень експресії p-24 антигену ВІЛ розведення / оптична густина при 492 нм						Інфекц. титр ВІЛ, -lg ID ₅₀
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
0,25	3,113	0,740	0,330	0,170	0,065		4,0
0,025	3,092	0,810	0,320	0,165	0,069		4,0
0,0025	3,094	1,000	0,745	0,310	0,150		4,8
0 (контроль ВІЛ)	3,069	1,090	0,894	0,490	0,317	0,195	6,0

Таблиця 5

Анти-ВІЛ активність препарату вірамун (“Boehringer Ingelheim”) в культурі клітин МТ-4

Концентрація препарату, мкМ	Рівень експресії p-24 антигену ВІЛ розведення / оптична густина при 492 нм						Інфекц. титр ВІЛ, -lg ID ₅₀
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
0,25	3,128	0,310	0,189	0,149	0,109		3,2
0,025	3,026	0,540	0,235	0,160	0,138		3,5
0,0025	3,025	0,490	0,234	0,165	0,103		3,5
0 (контроль ВІЛ)	3,115	1,055	0,886	0,610	0,400	0,276	6,0

Препарати невірапін “ФФ”Дарниця” та вірамун “Boehringer Ingelheim” в концентраціях 0,25 — 0,0025 мкМ значно пригнічували репродукцію ВІЛ в культурі клітин МТ-4. Для кількісної характеристики анти-ВІЛ активності препаратів був використаний метод регресійного аналізу та визначена ефективна інгібуюча концентрація (EC₅₀), яка пригнічує репродукцію ВІЛ на 1,7-2,0 lg ID₅₀. За нашими даними EC₅₀ становила 0,02 мкМ як для невірапіну “ФФ”Дарниця”, так і для вірамуна “Boehringer Ingelheim”, що у 2 рази менше в порівнянні з даними літератури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блюмкин В.Н., Жданов В.М. Влияние вирусов на хромосомный аппарат и деление клеток. — М.: Медицина, 1973. — 267 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. — К., 2001. — С. 371–396.
3. Погосянц Е.Е., Платонова Г.М. Основы современных методик приготовления препаратов для изучения хромосом в соматических клетках млекопитающих и человека // Лаб. дело. — 1963. — № 9. — С. 3–9.
4. Boucher C.A.B., Galasso G.J. Practical guidelines in cultural therapy. — Elsevier: Amsterdam, 2002. — 344 p.
5. Coates J.A.V., Inggall H.J., Pearson B.A., et al. Carbovir: the (-) enantiomer is potent and selective antiviral agent against human immunodeficiency virus in vitro // Antiviral Res. — 1991. — Vol. 15, № 2. — P. 161–168.
6. De Clercq E. New acquisitions in the development of anti-HIV agents // Antiviral Res. — 1989. — Vol. 12, № 1. — P. 1–20.
7. Dianzani F., Capobiancki M.R., Antonelli G. et al. Suscep-

tility of human immunodeficiency virus to antiviral agents masared by infections virus yield reduction // Antiviral Res. — 1989. — Vol. 11, № 5/6. — P. 299–306.

8. Graham N.M. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2000, 25 Suppl 1. — P. S4–11.
9. Hart G.J., Orr D.C., Penn C.R., Figueiredo H.T., Gray N.M., Boehme R.E., Cameron J.M. Effects of (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC) 5'-triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta, and gamma // Antimicrob Agents Chemother. — 1992. — Vol. 36, № 8. — P. 1688–1694.
10. Kewn S., Veal G.J., Hoggard P.G., Barry M.G., Back D.J. Lamivudine (3TC) phosphorylation and drug interactions in vitro // Biochem Pharmacol. — 1997. — Vol. 54, № 5. — P. 589–595.
11. Merrill D.P., Moonis M., Chou T.C., Hirsch M.S. Lamivudine or stavudine in two- and three-drug combinations against human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro // J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 173, № 2. — P. 355–364.
12. Mitsuya H., Breder S. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenoma thy associated was (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides // PNAS. — 1986. — Vol. 83. — P. 1911–1915.
13. Pauwels R., Balzarini J., Baba M. et al. Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds // J. Virolog. Methodds. — 1988. — Vol. 20. — P. 309–321.
14. Richman D., Shih C.K., Lowy I. et al. Human immunodeficiency virus type 1 mutants resistant to nonnucleoside inhibitors of reverse transcriptase arise in tissue culture // PNAS. — 1991. — Vol. 88, № 24. — P. 11241–11245.
15. Schinazi R., Chu Ch.K., Baba J.R. et al Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immu-

- nodeficiency virus // Antiviral Res. — 1990. — Vol. 13, № 5. — P. 265–272.*
16. Soudeyns H., Yao X.I., Gao Q., Belleau B., Kraus J.L., Nguyen-Ba N., Spira B., Wainberg M.A. *Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and in vitro toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH-189), a novel heterocyclic nucleoside analog // Antimicrob. Agents. Chemother. — 1991. — T. 35, №7. — P. 1386–1390.*
 17. Take Y., Tosutake Y., Inouye Y. et al. *Inhibition of proliferation of human immunodeficiency virus type 1 by novel heteropolyoxotungstates in vitro // Antiviral Res. — 1991. — Vol. 15, № 2. — P. 113–124.*
 18. Wagar M.A., Evans M.J., Manly R.F. et al. *Effect of 2',3'-dideoxynucleosides on mammalian cells and viruses // J. Cell Physiol. — 1984. — Vol. 121. — P. 401–408.*
 19. Zeidner N.S., Strobel J.D., Perigo N.A., et al. *Treatment of FeLV-induced immunodeficiency syndrome (FeLV-FAIDS) with controlled release capsular implantation of 2',3'-dideoxycytidine // Antiviral Res. — 1989. — Vol. 11, № 3. — P. 147–160.*

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИ-ВИЧ ДЕЙСТВИЯ
ПРЕПАРАТОВ ПРОИЗВОДСТВА
ЗАО “ФФ “ДАРНИЦА” (УКРАИНА),
“GLAXO WELLCOME” (ВЕЛИКОБРИТАНИЯ),
“BOEHRINGER INGELHEIM”, (ГЕРМАНИЯ)**

*С.Л. Рыбалко, Л.М. Носач, О.Ю. Повница,
С.Т. Дядюн, О.В. Максименок*

Проведено сравнительное исследование анти-ВИЧ активности комбивира производства ЗАО “ФФ” Дарница”, Украина и его аналога комбивира производства

“Glaxo Wellcome” Великобритании; невирапина производства ЗАО “ФФ “Дарница” и препарата сравнения — вирамун производства “Boehringer Ingelheim”. Установлено, что препараты комбивир”ФФ”Дарница” и комбивир “Glaxo Wellcome” статистически достоверно угнетали репродукцию ВИЧ в нетоксичных концентрациях по сравнению с контролем. Препараты невирапин “ФФ”Дарница” и вирамун “Boehringer Ingelheim” значительно угнетали репродукцию ВИЧ в культуре клеток MT-4.

**STUDY OF ANTI-HIV EFFICACY SEVERAL
DRUGS MANUFACTURED BY: FF DARNITSA JSC,
UKRAINE VS., GLAXO WELLCOME,
GREAT BRITAIN AND BOEHRINGER
INGELHEIM, GERMANY**

*S.L. Rybalko, L.M. Nosach, O.Yu. Povnitsa,
S.T. Dyadyun, O.V. Maksimenok*

Anti-HIV activity of several drugs was assessed in comparative in vitro study. Anti-HIV activity of Combivir manufactured by FF Darnitsa JSC, Ukraine was compared with its analogue manufactured by Glaxo Wellcome, Great Britain. Nevirapin manufactured by FF Darnitsa JSC was compared with the reference drug Viramun manufactured by Boehringer Ingelheim, Germany. Either Combivir FF Darnitsa or Combivir Glaxo Wellcome is equally effective in inhibiting HIV reproduction at non-toxic concentrations of the drugs. Nevirapin FF Darnitsa demonstrates the same efficacy in inhibiting HIV reproduction in MT-4 cell culture as the reference drug Viramun Boehringer Ingelheim.



JUS ISO 9001

**Дочірнє підприємство
“СПЕКТАР-
Україна”**

З 2010 року ДП «Спектар-Україна» представляє одно- та 8-канальні лабораторні дозатори варіабельного об'єму виробництва ANH Biotechnologie GmbH (Німеччина), які вигідно вирізняються оптимальним поєднанням прийнятної ціни та високої якості.

Вся продукція має сертифікати якості CE, ISO та зареєстрована в МОЗ України.

ДП «СПЕКТАР-Україна»

03680, Київ, вул. Боженко, 31, офіс 352. Тел./факс: 522-95-69, 502-68-10, 529-41-61.

ЗАПРОШУЄМО ДО СПІВРОБІТНИЦТВА ДИЛЕРІВ !!!