

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА МОДЕЛЯХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Доклинические исследования на моделях вирусных инфекций на протяжении ряда лет проходили в основном в НИИ вирусологии им. Ивановского Д.И. и в НИИ физико-химической медицины РАМН. В экспериментах *in vitro* было показано, что ПАНАВИР обладает относительно низким цитотоксическим и антипролиферативным действием в отношении целого ряда клеточных культур (перевиваемые клетки линии Vero, диплоидные клетки фибробластов эмбрионов человека, клетки SW-13). В ходе токсикологических исследований было выявлено, что ЛД₅₀ в несколько тысяч раз выше оптимальной терапевтической дозы, показано, что препарат не обладает тератогенными, мутагенными свойствами, не изменяет реологические показатели крови. Доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* выявили поливалентную противовирусную эффективность препарата при лечении ряда экспериментальных вирусных инфекций.

Так, под руководством проф. А.А. Кущ в лаборатории клеточной инженерии ГН НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН была показана высокая противовирусная активность ПАНАВИРа в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ. Препарат в определенном диапазоне доз полностью предотвращал вирус-индуцированное цитопатическое действие (ЦПД) в культурах клеток, обладал способностью тормозить развитие ЦПД в клетках, повышал жизнеспособность клеток в присутствии вирусов, полностью подавлял экспрессию поздних белков ВПГ-2 через 72 ч после заражения, полностью подавлял экспрессию сверхранних, ранних и поздних белков ВПГ-2 в течение 48 ч после заражения. В эксперименте на животных ПАНАВИР значительно увеличивал выживаемость зараженных ВПГ-1 мышей при внутривенном введении препарата и при применении в форме ректальных суппозиториев.

Интересные результаты были получены при исследовании противовирусной активности препарата в условиях экспериментально вызванной вирусом гепатита С (ВГС) инфекции, модель которой была разработана проф. П.Г. Дерябиным. Было установлено, что ПАНАВИР обладает способностью тормозить репликацию ВГС, существенно снижать инфекционную активность вируса, повышать жизнеспособность инфицированных клеток в дозах, в которых препарат не обладает цитотоксическим эффектом. По мнению автора, это свидетельствует о высокой противовирусной активности ПАНАВИРа в отношении инфекции, вызванной ВГС в культурах клеток. Ряд экспериментальных работ подтвердил наличие выраженного, в той или иной степени, антивирусного эффекта ПАНАВИРа в отношении инфекций, вызываемых самыми разными вирусами: клещевого энцефалита, кори, бешенства, гриппа А, В, адено-вирусами и т.д.

Таким образом, экспериментальные данные позволили сделать вывод о поливалентном характере противовирусной активности нового препарата, а отмечаемое при этом повышение жизнеспособности клеток – предположить наличие в механизме его действия иммунотропного компонента. Это предположение полностью подтвердилось в последующих исследованиях.

Во-первых, в НИИ вирусологии им. Ивановского была доказана митогенная активность ПАНАВИРа в отношении иммунокомпетентных клеток.

Во-вторых, в первой фазе клинических исследований на здоровых добровольцах было обнаружено, что ПАНАВИР увеличивает способность лейкоцитов к продукции α и γ -интерферонов, т.е. является индуктором интерферонов.

В третьих, уже в процессе клинических исследований при различных вирусных инфекциях было показано, что лечение ПАНАВИРом приводит к нормализации всех основных показателей иммунитета, т.е. те показатели, которые выше нормы – ПАНАВИР понижает, а те показатели, которые ниже нормы – ПАНАВИР повышает.

Последнее обстоятельство открывает перспективы использования ПАНАВИРа не только при лечении вирусных заболеваний, но и других, связанных со сбоями в работе иммунной системы (например, аутоиммунных).

ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «ПАНАВИР» НА СИНТЕЗ БЕЛКОВ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1 И 2 ТИПА В КЛЕТКАХ, ЗАРАЖЕННЫХ IN VITRO

**НИИ Вирусологии РАМН
Проф., д.м.н. Кущ А.А.**

Материалы и методы.

Вирусы.

В работе были использованы следующие штаммы ВПГ: ВПГ-1 – штамм F, ВПГ-2 – штамм G, любезно предоставленные проф. Л. Перейра (Медицинский Центр Университета г. Сан-Франциско, Калифорния, США).

Клетки.

Для анализа анти-ВПГ активности препарата использовали клетки перевиваемой линии Vero, являющиеся высоко чувствительными к ВПГ. Клетки Vero культивировали в среде Игla с добавлением 10%эмбриональной телячьей сыворотки, глютамина гентамицина.

Препарат «ПАНАВИР».

Препаратор «ПАНАВИР» был предоставлен в виде сухого порошка. Разведения препарата, содержащие различные концентрации «ПАНАВИРА», готовили на питательной среде для выращивания клеток без добавления сыворотки.

Профилактическая схема.

Для определения профилактического противовирусного эффекта препарата «ПАНАВИР» культуру клеток Vero обрабатывали за 24 часа до инфекции. Использовали следующие концентрации препарата: от 1000 мкг/мл до 2,5 мкг/мл. клетки инфицировали ВПГ-1 и ВПГ-2 с ИМ от 0,01 БОЕ/мл до 0,00001 БОЕ/мл.

Определение действия на продукцию инфекционную активность вируса.

Для анализа действия препарата «ПАНАВИР» на инфекционную активность ВПГ-1 и ВПГ-2 препарат вносили в культуру клеток Vero, зараженных ВПГ-1 и ВПГ-2 с ИМ 0,001 БОЕ/Кл и 0,0001 БОЕ/Кл и культивировали до развития полного ЦПД в контроле (без препарата), которое наблюдалось через 4 дня. Вируссодержащую культуральную жидкость, отобранныю на 4 день, вносили в свежие неинфицированные клетки без добавления препарата «ПАНАВИР». Об инфекционной активности вируса в опытных и контрольных образцах судили по развитию ЦПД.

Влияние препарата «ПАНАВИР» на синтез белков ВПГ в вирулицидной схеме.

Для оценки влияния препарата «ПАНАВИР» на синтез белков ВПГ, клетки Vero, выращенные на покровных стеклах, заражали ВПГ-1 и ВПГ-2 с ИМ 0,001 и 0,0001 БОЕ/Кл. Препаратор «ПАНАВИР» в концентрации 10 мкг/мл вносили в момент заражения. Клетки, инфицированные ВПГ-2, фиксировали через 48 и 72 часа. Фиксированные препараты клеток окрашивали МКА к сверх灵敏ным, ранним и поздним белкам ВПГ методом ИФ.

Результаты.

Ранее нами было показано, что препарат «ПАНАВИР» обладает относительно низким цитотоксическим и антипопулятивным действием в отношении перевиваемых клеток линии Vero: 50%-ная цитотоксическая доза (ЦД50) составляет 1000 мкг/мл. Также было показано, что «ПАНАВИР» в концентрации 10 мкг/мл обладал способностью тормозить развитие вирусоспецифического ЦПД, вызванного ВПГ-1 и ВПГ-2 при заражении с ИМ 0,001 БОЕ/мл.

Изучение профилактического действия препарата показало, что при концентрации 5,0 мкг/мл препарат «ПАНАВИР» подавлял ЦПД как ВПГ-1, так и ВПГ-2 с ИМ 0,001 БОЕ/Кл на 90%, а при

концентрации 10 мкг/мл – на 50% (табл.1).

При анализе ИМ 0,0001 БОЕ/мл ВПГ 1 и 2 типа было показано, что препарат «ПАНАВИР» вызывает 50%-ное подавление инфекционной активности вируса при концентрации 2,5 мкг/мл.

Изучение продукции инфекционно активного вируса показало, что происходит торможение вирусоспецифического ЦПД на 2-3 суток.

Результаты анализа экспрессии вирусных белков в клетках Vero, обработанных препаратом «ПАНАВИР» в момент заражения, представлены в табл.2. Было показано, что препарат «ПАНАВИР» не подавляет экспрессию всех трех исследованных белков ВПГ-1 при заражении с ИМ 0,001 БОЕ/мл через 48 часов после инфицирования. Через 24 часа после заражения ВПГ-1 с ИМ 0,001 и 0,0001 БОЕ/мл наблюдали экспрессию сверхранних и ранних белков. Что касается поздних белков, то было показано, что препарат «ПАНАВИР» подавляет накопление данных белков через 24 часа после инфицирования.

Изучение действия препарата «ПАНАВИР» на экспрессию белков ВПГ-2 показало, что экспрессия сверхранних и ранних белков была одинаковой при заражении с ИМ 0,0001 БОЕ/мл через 48 и 72 часа после инфицирования. Экспрессия поздних белков была низкой (менее 10% окрашенных клеток) при ИМ 0,001 БОЕ/мл через 72 часа после инфицирования и не наблюдалась при остальных вариантах исследования. При заражении клеток Vero ВПГ-2 с ИМ 0,0001 БОЕ/мл было показано, что препарат «ПАНАВИР» полностью подавляет экспрессию всех трех вирусных белков от момента заражения и вплоть до 48 часов после инфицирования.

Таблица 1.

Профилактическое действие препарата «ПАНАВИР» на клетки Vero, зараженные ВПГ 1 типа и ВПГ 2 типа.

Показатель	ВПГ-1				ВПГ-2			
	Множественность инфицирования, БОЕ/мл							
	0,1	0,01	0,001	0,0001	0,1	0,01	0,001	0,0001
ИД ₅₀ , мкг/мл	-	-	10	5	-	-	10	5
ИД ₉₅ , мкг/мл	-	-	5	2,5	-	-	5	2,5
ХТИ	-	-	100	200	-	-	100	200

Примечание. Химиотерапевтический индекс (ХТИ) вычислялся как отношение ИД₅₀ к ИД₉₅.

$$\text{ИД}_{50} = 1000 \text{ мкг/мл}$$

Таблица 2.

Экспрессия белков ВПГ-1 и ВПГ-2 в клетках Vero в присутствии препарата «ПАНАВИР».

Белки ВПГ	ВПГ-1				ВПГ-2			
	Множественность инфицирования, БОЕ/мл							
	0,001	0,0001	0,001	0,0001	0,001	0,0001	0,001	0,0001
	Сроки инфицирования, часы							
Сверхранние (α)	++	+	+++	+++	+	-	++	+
Ранние (β)	++	+	+++	+++	+	-	+	+
Поздние (γ)	-	-	+++	+	-	-	+	-

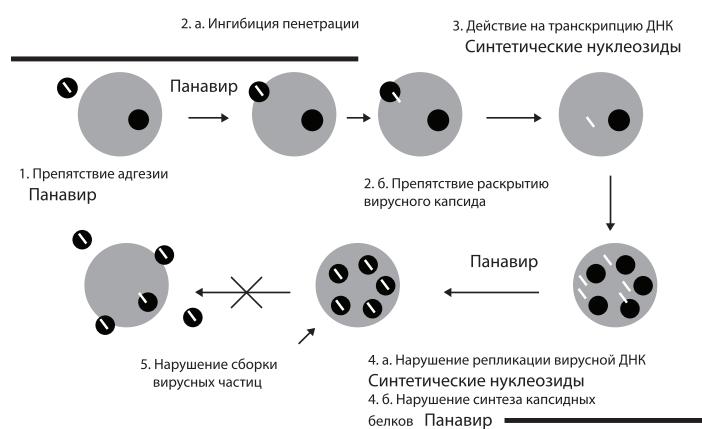
Примечание:

- «+» – менее 10% окрашенных клеток;
- «++» – менее 50% окрашенных клеток;
- «+++» – более 50% окрашенных клеток;
- «-» – нет окрашенных клеток

Заключение.

1. Препарат «ПАНАВИР» полностью подавляет экспрессию поздних белков ВПГ 1 типа через 24 часа после заражения с ИМ 0,001-0,0001 БОЕ/мл.
2. Препарат «ПАНАВИР» полностью подавляет экспрессию поздних белков ВПГ 2 типа через 48 часов после заражения с ИМ 0,001 БОЕ/мл и через 72 часа после заражения с ИМ 0,0001 БОЕ/мл.
3. Препарат «ПАНАВИР» полностью подавляет экспрессию всех изученных (сверххранних, ранних и поздних) белков ВПГ 2 типа в течение 48 часов после заражения с ИМ 0,0001 БОЕ/мл.
4. Химиотерапевтический индекс (ХТИ) для препарата «ПАНАВИР», рассчитанный как отношение ЦД50/ИД50 в условиях наших опытов равен 100-200 для ВПГ 1 и 2 типа в профилактической схеме исследований.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПАНАВИРА



ДИНАМИКА ИНДУКЦИИ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ «ПАНАВИРА»

**НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН
НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ**

Проф. д.м.н. Носик Н.Н., д.м.н. Колобухина Л.В., к.м.н. Меркулова Л.Н.

Исследовали иммуномодулирующие свойства нового отечественного противовирусного препарата «ПАНАВИР» на здоровых добровольцах мужского пола в возрасте 18-21 год. Оценивали интерфероновый статус по уровню сывороточного интерферона (ИНФ) и способности лейкоцитов периферической крови синтезировать ИНФ (α - и γ -ИНФ) в ответ на индукцию *in vitro* соответствующими индукторами ИНФ (ВБН и ФГА через 2, 5 и 24 часа после внутривенных инъекций «ПАНАВИРа» (0,004% раствор в ампулах по 5,0 мл). «ПАНАВИР» применяли в соответствии с двумя режимами введения:

- 1) внутривенно однократно;
- 2) внутривенно двукратно, с интервалом 48 часов.

Указанные схемы введения «ПАНАВИРа» исследовали на одной группе добровольцев с интервалом 7 суток. Разовая (суточная) доза составила 5,0 мл, курсовая доза – 15,0 мл. «ПАНАВИР» при однократном и повторном введении не изменял исходный уровень сывороточного ИНФ, в то время как уровень лейкоцитарного ИНФ возрастал в 1,6-3 раза. Повторное применение «ПАНАВИРа» обнаружило характерное для других индукторов ИНФ период гиперактивности. Особенности динамики изменения интерферонового статуса позволяют предположить у «ПАНАВИРа» наличие ИНФ-индуктирующей активности.

Герпесвирусная инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций человека и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Свыше 90% людей земного шара инфицировано вирусом простого герпеса (ВПГ) и до 20% из них имеют те или иные клинические проявления инфекции. Генитальный герпес вызывают два серотипа вируса простого герпеса: ВПГ-1 и ВПГ-2, наиболее часто ВПГ-2. Заболевание передается преимущественно при сексуальных контактах от больного генитальным герпесом. Одним из основных факторов, способствующими проявлению и рецидивированию генитального герпеса, является снижение иммунологической реактивности организма.

Важным звеном в системе иммунологической защиты организма являются интерфероны (ИНФ). Функции ИНФ в организме разнообразны, однако наиболее важной из них является антивирусная, которая осуществляется путем стимуляции выработки антивирусных белков в интактных клетках, обеспечивающих в них развитие так называемого антивирусного состояния. ИНФ участвует также в антимикробной и противоопухолевой защите, обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими и радио-протективными свойствами.

Субстратом терапевтического эффекта индукторов ИНФ являются системы образования эндогенного ИНФ организма. Помимо этиотропного действия, индукторы ИНФ обладают иммуномодулирующими свойствами, что определяет их эффективность в отношении широкого круга заболеваний. Результаты исследований показали несомненную перспективность использования индукторов ИНФ для лечения и профилактики острых и хронических вирусных и вирусно-бактериальных инфекций, а также для коррекции расстройств как интерферонового, так и иммунного статуса. В настоящее время есть все основания полагать, что в недалеком будущем область клинического применения индукторов ИНФ будет значительно расширена, и эти препараты смогут, подобно ИНФ, использоваться не только при ОРВИ, герпесе, вирусных гепатитах, ВИЧ-инфекции, но и при вирусных энцефалитах, бешенстве и медленных и смешанных инфекциях, хламидиозах и т.д. Таким образом, поиск в ряду соединений природного и синтетического происхождения новых эффективных индукторов ИНФ является актуальной задачей.

Отечественный противовирусный препарат «ПАНАВИР» является новым лекарственным средством, созданным на основе физико-химических процессов выделения биологически активных веществ из быстро делящихся клеток растений. Действующая субстанция препарата является растительным биологически активным полисахаридом, относящимся к классу гексозных гликозидов. Экспериментальные исследования показали высокую противовирусную эффективность «ПАНАВИРа» в условиях *in vitro* в отношении вируса гепатита С (штамм 1b), вирусов простого герпеса 1 (штамм F) и 2 (штамм G) типа, цитомегаловируса (референс-штамм АД 169). В клинической практике препарат показан при вирусных инфекциях у пациентов с нормальной или ослабленной иммунной системой при инфекциях кожи и слизистых, вызванных вирусами герпеса, и при вирусонасительстве вируса клещевого энцефалита.

Целью настоящего исследования является анализ влияния «ПАНАВИРа» на функционирование системы ИНФ у здоровых добровольцев.

Методы исследования

Испытуемыми были 30 добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 21 года. Отсутствие патологических изменений в анализах периферической крови, мочи и при биохимическом анализе крови, мочи и при биохимическом анализе крови были основными критериями включения в исследование, проводимое в рамках первой фазы клинических испытаний на безвредность. До начала экспериментов у всех волонтеров была проведена термометрия. Исследуемые были информированы о том, какой препарат им будет вводиться.

Исследуемое вещество: «ПАНАВИР» - 0,004% раствор для внутривенных инъекций в ампулах по 5,0 мл.

Препарат применяли внутривенно в соответствии с двумя режимами введения:

- 1) внутривенно однократно;
- 2) внутривенно двукратно, с интервалом 48 часов.

Указанные схемы введения «ПАНАВИРа» исследовали на одной группе добровольцев с интервалом 7 суток. Таким образом, разовая (суточная) доза составила 5,0 мл, курсовая доза – 15,0 мл.

Интерфероновый статус оценивали по уровню сывороточного интерферона и способности лейкоцитов периферической крови синтезировать α - и γ -ИНФ в ответ на индукцию *in vitro* соответствующими индукторами ИНФ. Показатели интерферонового статуса регистрировали до введения препарата, через 2, 5 и 24 часа после применения «ПАНАВИРа». Определение уровня ИНФ в сыворотке крови и интерфероновую реакцию лейкоцитов проводили с помощью титрования в культуре диплоидных клеток человека М-19 с использованием микрометода в 96-ти луночных культуральных панелях. Тест-вирусом служил вирус энцефаломиокардита мышей. За единицу активности ИНФ принимали величину, обратную конечному разведению ИНФ, при котором наблюдается 50%-ная защита клеток от 100 ТЦД50 тест-вируса. Результаты титрования проб ИНФ обрабатывали путем определения средней геометрической; при вычислении оперировали логарифмами полученных числовых значений.

Результаты и обсуждение

Фоновый (до введения «ПАНАВИРа») уровень сывороточного ИНФ у всех исследуемых добровольцев был менее 4-х ед./мл, способность лейкоцитов к продукции α - и γ -ИНФ была в пределах нормы (проба «0» Табл. 1 и 2). «ПАНАВИР» при однократном введении не изменял исходный уровень сывороточного ИНФ. Динамика лейкоцитарного ИНФ характеризовалась определенными колебаниями. Так, через 5 часов после однократного применения «ПАНАВИРа» регистрировали трехкратное снижение уровня α -ИНФ, а через 24 часа наблюдали трехкратное превышение контрольного уровня α -ИНФ. Увеличение продукции γ -ИНФ (в 2,7 раза) обнаруживалось уже через 2 часа после однократного введения «ПАНАВИРа». Через 5 часов однократной инъекции препарата уровень концентрации γ -ИНФ возвращался к исходным показателям, а через 24 часа опять возрастал в 2,8 раза.

Таким образом, основными особенностями ИНФ-индуцирующей активности «ПАНАВИРа» при однократном применении являются:

- 1) увеличение концентрации ИНФ в 2,7-3 раза по сравнению с фоновым уровнем, что соответствует терапевтическим дозам ИНФ;
- 2) сохранение повышенного уровня ИНФ через 24 часа после инъекции;
- 3) некоторые различия в динамике индуцирующей активности препарата в отношении α - и γ -ИНФ.

В целом, сходную динамику индукции ИНФ наблюдали при повторном применении «ПАНАВИРа» (Табл.2). Так, в сыворотке крови после повторного введения «ПАНАВИРа» ИНФ не определялся. Через 2 и 5 часов после второй инъекции препарата отмечалось некоторое снижение активности лейкоцитов с последующим ее усилением через 24 часа.

Однако при повторном введении «ПАНАВИРа» (через 7 суток после первого применения – 0/1 доза) концентрации α - и γ -ИНФ, определяемые через 24 часа после инъекции, превышали фоновый уровень всего лишь в 1,6 раза (по сравнению увеличением в 2,7-3 раза при однократном введении). Увеличение индукции ИНФ в 2,7 раза по сравнению с контролльным уровнем регистрировали через 24 часа после повторного введения «ПАНАВИРа» (0/2 доза). Следует отметить, что второй режим применения «ПАНАВИРа» исследовали при несколько пониженном уровне (в 1,7-2,3 раза) фоновых параметров продукции лейкоцитарного ИНФ, что может быть следствием однократного применения препарата (Табл. 1 и 2). Таким образом, при повторном применении «ПАНАВИРа» отмечается период гипореактивности (или рефрактерности) в отношении его ИНФ-индуцирующих свойств.

Данные литературы свидетельствуют, что подобные свойства характерны, в целом, для индукторов ИНФ: после воздействия на клетку индуктора ИНФ в ней возникает состояние рефрактерности или гипореактивности к повторному воздействию того же вещества, сохраняющееся, как правило, 2-3 дня.

Механизмы этого явления до конца не изучены. На модели фибробластов, преимущественно индуцирующих β -ИНФ, было показано, что индукторы активируют синтез не только м-RНК самого β -ИНФ, но и м-RНК белка-репрессора трансляции. Последний, достигнув определенных концентраций,

инактивирует м-РНК ИНФ, и тем самым подавляет синтез ИНФ. Состояние рефрактерности после стимуляции синтеза α -ИНФ связано с другими механизмами. Предполагают, что его вызывают интерлейкины (ИЛ) отрицательного контроля синтеза α -ИНФ (ИЛ-4, ИЛ-10). Важно подчеркнуть, что независимо от конкретного механизма развития рефрактерности после воздействия индуктора в норме клетка сохраняет чувствительность к другим индукторам.

Полагают, что α - и γ -ИНФ выполняют различные функции, воздействуя на разные звенья иммунной защиты организма. Разнообразные иммунорегуляторные процессы опосредуются γ -ИНФ. Собственно противовирусная активность этого типа ИНФ ниже, чем у α - и γ -ИНФ, для которых противовирусное действие является основным. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии у «ПАНАВИРа» свойств индуктора α - и γ -ИНФ. Эти результаты согласуются с экспериментальными и клиническими данными о наличии у «ПАНАВИРа» как противовирусной активности, так и способности повышать неспецифическую резистентность организма в отношении широкого круга инфекционных агентов. Дальнейшие исследования требуются для определения оптимальной схемы применения препарата в качестве индуктора ИНФ и детального анализа особенностей его ИНФ-индуцирующей активности.

Интересно, что при сравнительном анализе спектров мощности ЭЭГ головного мозга пациентов до и после однократного внутривенного введения «ПАНАВИРа» было отмечено достоверное увеличение мощности спектра в диапазоне β 2-частот (26-30 Гц) во всех областях мозга. Эти изменения регистрировались уже через 2-3 минуты после применения «ПАНАВИРа» и сохранялись в течение 1,5 часов. Одновременно наблюдалось снижение мощности спектра ЭЭГ в диапазоне θ , α , β 1-частот (4-7, 8-13, 14-25 Гц, соответственно). При этом через 2-3 минуты после введения препарата данный эффект был более выражен в левом полушарии головного мозга, а через 1,5 часа – межполушарные различия сглаживались за счет развития аналогичных изменений и в правом полушарии. Эти результаты могут свидетельствовать о влиянии «ПАНАВИРа» непосредственно на структуры ЦНС, что дает основание предполагать наличие первичного регуляторного звена со стороны ЦНС в механизме иммуномодулирующих, в частности ИНФ-индуцирующих, эффектов «ПАНАВИРа». Это вполне согласуется с многочисленными экспериментальными и клиническими данными о зависимости иммунных реакций от состояния психики и эмоционального состояния, возможности влиять на иммунный ответ организма через мозговые образования.

Выходы

1. при однократном применении «ПАНАВИР» увеличивает уровень лейкоцитарного ИНФ в 2,7-3 раза, что соответствует терапевтическим дозам препаратов ИНФ.
2. При повторном применении «ПАНАВИРа» наблюдается период рефрактерности в отношении его ИНФ-индуцирующей активности.
3. Динамики индукции лейкоцитарного ИНФ имеет двухфазный характер.

Таблица 1.

Интерфероновый статус у добровольцев, получивших 1 дозу «ПАНАВИРА».

Время после инъекции (часы)	Интерфероны: средний геометрический титр, ед/мл		
	Сыв. ИНФ	α -ИНФ	γ -ИНФ
0	<4	186,20±5,49	104,70±1,38
2	<4	173,80±1,28	281,80±2,34
5	<4	56,20±7,00	117,50±3,63
24	<4	575,40±3,10	295,10±2,28

Рисунок 1. Интерфероновый статус у добровольцев, получивших 1 дозу «ПАНАВИРА».

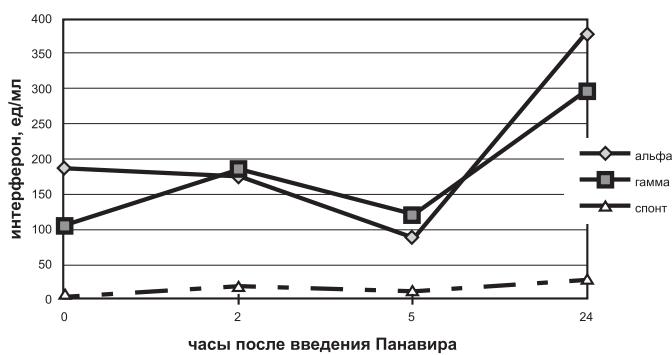


Таблица 2.

Интерфероновый статус у добровольцев, получивших 2 дозы «ПАНАВИРА» через неделю после первой дозы.

Время после инъекции (часы)	Интерфероны: средний геометрически титр, ед/мл		
	Сыв. ИНФ	α -ИНФ	γ -ИНФ
0/1 доза	<4	80,71±1,48	62,42±1,51
2	<4	47,86±1,55	35,48±1,58
5	<4	56,23±1,69	70,79±1,58
24	<4	125,90±1,12	95,50±1,69
0/2	<4	126,50±1,66	77,38±1,30
2	<4	87,10±1,12	79,43±1,51
5	<4	128,50±1,55	97,50±1,73
24	<4	213,5±1,26	171,3±1,22

Рисунок 2. Интерфероновый статус у добровольцев, получивших 2 дозы «ПАНАВИРА».

