УДК 547.963.3

ЛЕГКО ПРОНИКАЮЩИЙ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ МЫЛКИЙ АМФИФИЛЬНЫЙ ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА γ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С ЧЕЛОВЕКА

Татьяна Витальевна ЯМКОВАЯ[1], Татьяна Ивановна ГЛОТОВА[2], Ольга Петровна КОЛЕСНИКОВА[3], Ольга Владимировна СЕМЕНОВА[2], Елена Давидовна ГАВРИЛОВА[3], Елена Владимировна ГОЙМАН[3], Виталий Иванович ЯМКОВОЙ[4], Лев Евгеньевич ПАНИН[4]

[1] *ООО «Виталанг»*
630055, г. Новосибирск, ул. Рубиновая, 4

[2] *ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Россельхозакадемии*
630501, Новосибирская обл., р. пос. Краснообск, а/я 8

[3] *ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН*
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

[4] *ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН*
30117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Исследована интерфероногенная активность мылкого амфифильного комплекса одноцепочечной высокополимерной РНК *Saccharomyces cerevisiae,* содержащей короткие двуспиральные участки с олеиновой кислотой (препарат Виталанг-2). Обнаружено, что данный препарат способен легко проникать через биологические мембраны и дозозависимо индуцировать в организме животных биосинтез интерферона γ (IFN-γ). На модели вирусной диареи – болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота (ВД-БС КРС) исследована потенциальная противовирусная активность препарата Виталанг-2 в отношении гепатита С человека. Обнаружено, что данный препарат в максимально переносимой дозе 5 мг/см^3 оказывает ингибирующее действие на вирус ВД-БС КРС, культивируемый в перевиваемой линии клеток коронарных сосудов теленка; уровень редукции вируса составил 1,97 $lg_{10}ТЦД_{50/см3}$. Таким образом, показано, что препарат Виталанг-2 обладает противовирусной активностью в отношении вируса ВД-БС КРС, а значит, с большой долей вероятности будет эффективен и в отношении гепатита С человека.

Ключевые слова: дрожжи, олеиновая кислота, высокополимерная РНК, интерферон γ, интерфероногенная активность РНК, вирус диареи – болезни слизистых оболочек, гепатит С.

Сообщение относится к области медицины, ветеринарии и фармацевтической промышленности, в частности, к интерфероногенным противовирусным препаратам на основе дрожжевой РНК.

Известен целый ряд эффективных индукторов интерферона [3]. Однако в отечественной клинической практике для регуляции интерфероногенеза и лечения вирусных заболеваний, таких как гепатит С, грипп, ВИЧ-инфекции и др., применяются в основном препараты на основе двуспиральной РНК, в частности Ридостин [2].

Наиболее эффективным из используемых является липосомальный индуктор интерферона, представляющий собой водно-солевой раствор двуспиральной РНК, полученной из киллерных штаммов дрожжей, одноцепочечной высокополимерной РНК *Saccharomyces cerevisiae*, фосфатидилхолина, холестерина, альфа-токоферолаце-

Ямковая Т.В. *– к.б.н., директор, e-mail: yam_tv@mail.ru*
Глотова Т.И. *– д.б.н., проф., e-mail: t-glotova@mail.ru*
Колесникова О.П. *– д.б.н., зав. лабораторией экспериментальной иммунотерапии, e-mail: iscreen2001@mail.ru*
Семенова О.В. *– к.б.н., директор, e-mail: k-olga-83@mail.ru*
Гаврилова Е.Д. *– к.б.н., e-mail: edav.gavr@mail.ru*
Гойман Е.В. *– к.б.н., e-mail: l.goiman@mail.ru*
Ямковой В.И. *– д.б.н., проф. кафедры химии, e-mail: vitalang2@mail.ru*
Панин Л.Е. *– д.м.н., проф., академик РАМН, e-mail: ibch@soramn.ru*

тата, сахарозы и хлорида натрия [5]. Входящие в состав данного индуктора жиры образуют липосомы, в которые и заключена РНК. Это придает последней амфифильные свойства, защищает от действия нуклеаз и способствует проникновению ее в организм. Как следствие, липосомальный индуктор эффективно стимулирует биосинтез эндогенного интерферона. Однако он состоит из большого числа редких и дорогостоящих соединений и поэтому мало пригоден для массового производства.

В конце прошлого и начале нынешнего столетия в медицине возрос интерес к поиску препаратов, которые могли бы использоваться для лечения гепатита С. Для этих целей в качестве модели в опытах *in vitro* использовали вирус вирусной диареи – болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота, проявляющий высокую степень гомологии с вирусом гепатита С человека, но, в отличие от последнего, обладающий способностью к размножению в культурах клеток (цитопатогенные штаммы) с проявлением выраженного цитопатического действия [10].

Целью настоящего исследования является создание с использованием доступных и недорогих компонентов и испытание на модели вируса ВД-БС КРС эффективного противовирусного средства в отношении гепатита С человека, в качестве которого предлагается использовать мылкий амфифильный комплекс одноцепочечной высокополимерной РНК *Saccharomyces cerevisiae* (промышленные штаммы), содержащей короткие двуспиральные участки с олеиновой кислотой при следующем соотношении компонентов: высокополимерная РНК – 50–92,5 %, олеиновая кислота – 7,5–50 %.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы сухие пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae,* Новосибирский дрожжевой завод) с содержанием влаги ~7,4 %, олеиновая кислота (ЗАО «Купавнареактив», марки «ч»), NaCl (ФГУП комбината «СИБСОЛЬ», г. Усолье-Сибирское), 96 % этанол (ОАО «Спиртовый комбинат», г. Мариинск), NaOH и бром марки «ч» отечественного производства. Для приготовления растворов использовали дистиллированную воду.

Оптическую плотность растворов в ультрафиолетовой и видимой областях спектра измеряли в 1 см прямоугольных кварцевых кюветах на спектрофотометре СФ-26 (ЛОМО, Россия).

Выделение из пекарских дрожжей чистой высокополимерной РНК (Виталанг-1) проводили по методу [6], лиофилизованный препарат Виталанг-2 получали, как описано в работе [9].

Содержание олеиновой кислоты в препарате Виталанг-2 рассчитывали по весовой экстинкции и определяли по обесцвечиванию бромной воды. В первом случае из теоретической весовой экстинкции вычитали весовую экстинкцию препарата Виталанг-2, полученное значение делили на теоретическую весовую экстинкцию и умножали на 100 %. Во втором случае к 4 мл водного раствора препарата Виталанг-1 с оптической плотностью 26,6 $ОЕ_{260}$/мл и к 4 мл водного раствора препарата Виталанг-2 с оптической плотностью 28,6 $ОЕ_{260}$/мл добавляли по 100 мкл бромной воды, растворы перемешивали, переливали в 1 см прямоугольные кварцевые кюветы, закрывали их парафильмом и измеряли в течение 4 ч оптическую плотность при 445 нм первого раствора против второго. Оптическая плотность увеличивалась и через 2 ч от начала реакции достигала плато – 0,1 $ОЕ_{445}$/мл. Полученное значение делили на 145 (молярный коэффициент экстинкции бромной воды при 445 нм) и умножали на 282,18 (молекулярная масса олеиновой кислоты). Получали концентрацию олеиновой кислоты в растворе препарата Виталанг-2. Концентрацию высокополимерной РНК в этом растворе рассчитывали делением его оптической плотности при 260 нм на его весовую экстинкцию. Две концентрации суммировали, концентрацию олеиновой кислоты делили на полученную сумму и умножали на 100 %.

Для определения способности препаратов Виталанг-1 и Виталанг-2 проникать через биологические мембраны в три одинаковых стеклянных флакончика на 6 мл с завинчивающимися пробками помещали по 7 продолговатых сочных мешочков спелой пульпы плода медового помело из рода *Citrus* и заливали их 4,8 мл водного раствора Виталанга-1 (27,3 $ОЕ_{260}$/мл), водного раствора Виталанга-2 (27,1 $ОЕ_{260}$/мл) или дистиллированной воды соответственно. Через 22 ч инкубации при комнатной температуре замеряли оптическую плотность растворов в 1-м и 2-м флакончиках против 3-го. Затем растворы сливали, промывали каждый флакончик с сочными мешочками пятью порциями по 5 мл дистиллированной воды. Сочные мешочки во всех 3 флакончиках измельчали стеклянной палочкой, из полученных суспензий отбирали по 100 мкл раствора и, разбавив его в 50 раз дистиллированной водой, замеряли оптическую плотность растворов из 1-го и 2-го флакончика против 3-го.

Для определения способности препарата Виталанг-2 индуцировать биосинтез эндогенного IFN-γ использовали самцов мышей, гибридов

CBF1 8–10-недельного возраста, полученных из экспериментально-биологической клиники лабораторных животных СО РАМН (г. Новосибирск). Животных содержали в виварии в одинаковых условиях: в стандартных пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой на стандартном рационе, в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [1]. Виталанг-2 растворяли в среде RPMI 1640, встряхивая в течение 30 мин, и вводили мышам в различных дозах (1, 5 и 10 мг/кг) однократно внутримышечно в объеме 0,1 мл. Забор крови на сыворотку производили через 3, 6, 9, 12, 24 и 48 ч. Ридостин (положительный контроль) растворяли и вводили аналогично в терапевтической дозе 0,07 мг/кг. Концентрацию IFN-γ в сыворотке крови мышей определяли согласно рекомендациям производителя соответствующего теста (mouse IFN-γ ELISA Set, BD Biosciences, США). Из серии одинаковых (n = 5) экспериментов рассчитывали средние арифметические значения (M) и ошибку среднего (m), результаты представлены в виде $M \pm m$.

Тест-вирус

В работе использовали Российский референтный цитопатогенный штамм ВК-1 вируса ВД-БС КРС. Характеристики штамма ВК-1 даны в табл. 1. Активность тест-вирусной суспензии для модельных опытов составляла не менее 6,5 lg_{10}ТЦД$_{50/см^3}$ (десятичный логарифм дозы, вызывающей 50%-е поражение клеток) для вируса ВД-БС КРС.

Культура клеток

Культивирование и титрование вируса ВД-БС КРС проводили в перевиваемой линии культуры клеток коронарных сосудов теленка (КСТ), которые выращивали во флаконах для клеточных культур (Nunc, Дания) в среде Игла МЕМ (производство ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН») с добавлением 5–10 % эмбриональной сыворотки крови теленка (HyClone, США, лот № ASA28574), тестированной на наличие вируса ВД-БС КРС и антител к нему. При выращивании культур клеток использовали 0,25 % раствор трипсина, 0,01 % раствор химотрипсина в 0,02 % растворе Версена (производство ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН).

Определение стерильности трех серий препарата Виталанг-2 проводили в соответствии с ГОСТ 28085-89 Препараты биологические. Метод бактериологического контроля стерильности.

Наработка вирусной суспензии и определение биоконцентрации вируса ВД-БС КРС. Проводили 5 последовательных пассажей вируса в перевиваемой культуре клеток КСТ. Для этого во флакон объемом 25 см^3 с сформированным монослоем культуры клеток вносили 0,5 см^3 содержащей вирус суспензии после предварительного удаления из флакона питательной среды. После 1 ч контакта вируса с культурой клеток во флакон добавляли 20 мл питательной среды Игла МЕМ. Зараженные флаконы инкубировали при температуре 37 ± 0,5 °С с ежедневным просмотром состояния монослоя для выявления цитодеструктивных изменений действия вируса. После выявления таких изменений в более чем 85 % клеток флаконы помещали в морозильную камеру при –20 °С и однократно оттаивали, после чего проводили последующий пассаж вируса в перевиваемой культуре клеток. Для определения биоконцентрации вируса ВД-БС КРС выполняли титрование вируссодержащей суспензии в 96-луночных культуральных планшетах с использованием двухсуточного монослоя клеток КСТ. Предварительно готовили 10-кратные разведения вируссодержащей суспензии на питательной среде Игла МЕМ от 10^{-1} до 10^{-7}. Из каждого разведения вируса по 100 мкл вносили в четыре параллельных ряда по 7 лунок 96-луночного планшета. Инфицированные клетки инкубировали в течение 3–5 суток. Титр вируса оценивали в lg_{10}ТЦД$_{50/см^3}$, рассчитывая по методу Рида и Менча [4].

Таблица 1

Характеристика тест-штамма ВК-1 вируса ВД-БС КРС

Характеристика штамма	Откуда получен	Метод титрования	Накопление вируса	Титрование вируса (определение инфекционной активности)
Штамм ВК-1 вируса ВД-БС КРС Семейство: Flaviviridae. Выделен в 1972 г. от больного теленка	Музей ГНУ ВИЭВ им. Я.Р. Коваленко	Определение ТЦД$_{50/см^3}$	Перевиваемая культура клеток коронарных сосудов плода коровы (КСТ)	Культура клеток КСТ

Определение токсичности трех серий препарата Виталанг-2 in vitro проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [7] с предварительным приготовлением десятикратных разведений препарата (от 10^{-1} до 10^{-7}) в культуральной питательной среде и внесением их в культуры клеток, достигших монослоя (по 4 повтора на каждое разведение). Контакт разведений препарата с клетками осуществляли в течение 72 ч с ежедневной микроскопией для определения цитодеструктивного действия, которое отмечали по 4-крестовой системе по методу Финтера, где 100%-я деструкция клеток обозначается 4+, 25%-я – как 1+. Минимальная концентрация препарата, вызывающая цитотоксический эффект на 50 % (++), рассматривалась как цитопатогенная доза ($ТЦД_{50}$).

На основании полученных данных при определении токсичности препарата *определяли максимально переносимую концентрацию* препарата (МПК), которую вычисляли по формуле: МПК = $ТЦД_{50}/4$.

Определение противовирусной активности препарата Виталанг-2 in vitro проводили методом титрования проб, собранных через 24 часа после заражения вирусом чувствительной к нему культуры клеток, выращенных в плоскодонных культуральных 96-луночных планшетах. В опытах использовали препарат в максимально переносимой концентрации 5 мг/см^3.

Для определения лечебной активности препарат Виталанг-2 вносили в монослой используемой культуры клеток КСТ через 1 ч после контакта с тест-вирусом ВК-1 в дозе, вызывающей 100%-е поражение клеток. В качестве контроля использовали клетки, не обработанные препаратом.

Для определения профилактической активности препарат вносили в монослой используемой культуры клеток КСТ за 1 ч до внесения тест-вируса ВК-1 в той же дозе, что при определении лечебной активности препарата. В качестве контроля использовали клетки, не обработанные препаратом.

Для определения вирулицидной активности препарат вносили в монослой используемой культуры клеток КСТ одновременно с тест-вирусом ВК-1. В качестве контроля использовали клетки, зараженные только тест-вирусом.

Оценку противовирусной активности препарата Виталанг-2 в отношении вируса ВД-БС КРС проводили по степени ингибирования размножения (редукции) тест-вируса. Для расчета вирусной редукции использовали формулу: $R = (\lg_{10}A_0) – (\lg_{10}A_n)$, где A_0 – титр вируса/мл в исходном образце, A_n – титр вируса/мл в образце после обработки.

Препаратом, обладающим выраженным антивирусным эффектом, считали соединение, подавляющее размножение вируса в культуре клеток на 1,7–2,0 $\lg_{10}$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использованный в работе препарат Виталанг-1 (чистая гидрофильная высокополимерная дрожжевая РНК) с теоретической весовой экстинкцией 20,0 $ОЕ_{260}$/мг хорошо растворяется в воде (30 мг препарата растворяется в 1 мл воды при комнатной температуре в течение нескольких секунд).

Препарат Виталанг-2 (амфифильный комплекс высокополимерной дрожжевой РНК с олеиновой кислотой) с весовой экстинкцией 17,8 $Е_{260}$/мг растворяется в воде удовлетворительно (30 мг препарата растворяется в 1 мл воды при комнатной температуре только через 30–60 мин при периодическом встряхивании), водный раствор мылкий, нерастворенные крупинки скользкие.

Содержание олеиновой кислоты в препарате Виталанг-2, рассчитанное по весовой экстинкции и определенное по обесцвечиванию бромной воды, составило 11,0 и 10,8 % соответственно.

При определении способности препаратов Виталанг-1 и Виталанг-2 проникать через биологические мембраны на модели сочных мешочков спелой пульпы плода медового помело результаты первого измерения оптической плотности составили 26,4 и 22,9 $ОЕ_{260}$/мл соответственно, т.е. клетки поглотили Виталанг-2 в 4,7 раза больше, чем Виталанг-1 ((27,3 – 26,4)/(27,1 – 22,9)). Оптическая плотность разведенных в 50 раз растворов суспензий сочных мешочков при втором измерении составила для Виталанга-1 0,065 $ОЕ_{260}$/мл, для Виталанга-2 – 0,318 $ОЕ_{260}$/мл. Это означает, что Виталанг-2 проникает через биологические мембраны минимум в 4,9 раза эффективнее Виталанга-1 (0,318/0,065).

Результаты определения содержания IFN-γ в сыворотке крови мышей в разные сроки после введения им Виталанга-2 в дозе 1,0 ± 0,1 мг/кг и Ридостина в дозе 0,070 ± 0,007 мг/кг представлены в табл. 2, из которой видно, что разброс значений от средней величины как для Виталанга-2, так и для Ридостина весьма значительный. Поэтому с определенной долей вероятности можно констатировать только то, что Виталанг-2 в терапевтической дозе 1 мг/кг стимулирует продукцию IFN-γ, сравнимую с таковой для Ридостина.

Таблица 2

Изменение содержания IFN-γ в сыворотке крови мышей после внутримышечного введения Ридостина или Виталанга-2

Время, прошедшее после введения индуктора IFN-γ, ч	Содержание IFN-γ, пг/мл	
	Ридостин (n = 5)	Виталанг-2 (n = 5)
3	348 ± 194	599 ± 280
6	273 ± 148	67 ± 49
9	920 ± 420	252 ± 145
12	618 ± 289	592 ± 276
24	330 ± 195	182 ± 117
48	773 ± 346	1030 ± 415

Таблица 3

Определение уровня редукции вируса ВД-БС КРС после действия препарата Виталанг-2

Наименование противовирусного действия	Титр вируса в образце		Уровень редукции, *R*
	исходно (lg10A0)	после обработки препаратом (lg10An)	
Профилактическое	5,08	4,42	0,66
Вирулицидное	5,67	4,33	1,34
Лечебное	5,34	3,37	1,97

Содержание IFN-γ в сыворотке крови мышей через 9 ч после введения Виталанга-2 в дозах 1, 5 и 10 мг/кг составило соответственно 252 ± 145, 1252 ± 376 и 1430 ± 286 пг/мл (в контроле 71 ± 46 пг/мл). Видно, что Виталанг-2 на сроке 9 ч после введения классически (кривая с выходом на плато в точке 5 мг/кг) дозозависимо стимулирует продукцию IFN-γ.

В результате проведенных нами исследований было установлено, что все три тестированные в настоящей работе серии препарата Виталанг-2, полученного по методу [9], являются стерильными и могут быть использованы для проведения дальнейших исследований в условиях *in vitro* без дополнительной ультрафильтрации.

Концентрация вирусной суспензии штамма ВК-1 вируса ВД-БС КРС составила 6,5 ± 0,012 $lg_{10}ТЦД_{50/мл}$.

Все три тестированные нами серии препарата Виталанг-2 не отличались друг от друга по токсичности для перевиваемой культуры клеток КСТ. Максимальная нетоксичная концентрация препарата составила 20 мг/см^3, максимальная переносимая концентрация – 5 мг/см^3.

Результаты определения лечебной, профилактической и вирулицидной активности препарата Виталанг-2 представлены в табл. 3. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Виталанг-2 в максимально переносимой дозе оказывает лечебное действие на вирус ВД-БС КРС. Уровень редукции вируса составил 1,97 $lg_{10}ТЦД_{50/см^3}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые экспериментально показано, что мылкая амфифильная одноцепочечная высокополимерная РНК *Saccharomyces cerevisiae,* содержащая короткие двуспиральные участки, содержит в своем составе олеиновую кислоту, легко проникает через биологические мембраны и дозозависимо индуцирует в организме животных биосинтез IFN-γ. Именно этими свойствами обусловлена, вероятно, ее высокая противовирусная активность в отношении вируса ВД-БС КРС и потенциальная эффективность в отношении гепатита С человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (ГК № 16.512.11.2018 от 11.02.2011).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Страсбург, 1986.

2. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты. М.: Медицина, 1998. 147–151.

3. Интерферон-2011: Сб. науч. статей / Ред. *Ф.И. Ершов, А.И. Наровлянский*. М., 2012. 512 с.

4. Медицинская вирусология: Руководство / Ред. *Д.К. Львов*. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 656 с.

5. Пат. 2306936 РФ. Липосомальный индуктор интерферона / *В.В. Золин, А.А. Колокольцов, С.Н. Таргонский и др.*; опубл. 10.08.2005.

6. Пат. 2392328 РФ. Способ получения высокополимерной РНК из дрожжей / *Т.В. Ямковая, С.Н. Загребельный, Л.Е. Панин, В.И. Ямковой*; опубл. 20.06.2010.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. *Р.У. Хабриев*. М.: Медицина, 2005.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Ред. *А.Н. Миронов*. М.: Медицина, 2005.

9. *Ямковая Т.В., Ямковой В.И., Панин Л.Е.* Выделение и анализ биологической активности высокополимерной РНК из пекарских дрожжей // Бюл. СО РАМН. 2012. (6). 60–68.

10. *Buckwold V.E., Beer B.E., Donis R.O.* Bovine viral diarrhea virus as a surrogate model of hepatitis C virus for the evaluation of antiviral agents // Antiviral Res. 2003. 60. (1). 1–15.

EASILY PASS THROUGH BIOLOGICAL MEMBRANES SOAPY AMPHIPHILIC INDUCER OF INTERFERON γ – THE PROMISING DRUG FOR TREATMENT OF HUMAN HEPATITIS C

Tat'yana Vital'yevna YAMKOVAYA[1], Tat'yana Ivanovna GLOTOVA[2], Ol'ga Petrovna KOLESNIKOVA[3], Ol'ga Vladimirovna SEMENOVA[2], Elena Davidovna GAVRILOVA[3], Elena Vladimirovna GOIMAN[3], Vitaliy Ivanovich YAMKOVOY[4], Lev Evgen'yevich PANIN[4]

[1]LLC «Vitalang»
630055, Novosibirsk, Rubinovaya str., 4

[2]Institute of Experimental Veterinary of Siberia and the Far East, Russian Academy of Agricultural Sciences
630501, Novosibirsk region, Working village Krasnoobsk, p / 8

[3]Institute of Clinical Immunology of SB RAMS
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

[4]Institute for Biochemistry of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

The interferon inducing activity of a soapy amphiphilic complex of a high-polymeric single-stranded RNA from *Saccharomyces cerevisiae*, containing short double-stranded regions with oleic acid has been studied (the Vitalang-2 drug). It was discovered that the complex is capable of crossing the biological membranes and it induces biosynthesis of IFN-γ in the animal models in a dose-dependent manner. The antiviral activity of the Vitalang-2 against human hepatitis C on the model of bovine viral diarrhea-mucosal disease in cattle (BVD-MD) is investigated. It was found that the maximum tolerated drug in a dose of 5 mg/cm^3 has a profound inhibitory effect on BVD-MD virus, in cultured coronary calf cell lines; virus reduction rate was 1.97 lg10TTsD50/cm^3. Therefore the study demonstrated that Vitalang-2 has antiviral activity against a BVD-MD virus in cattle, and thus it can be expected that this drug will be effective against hepatitis C in human patients.

Key words: yeast, oleic acid, high-polymeric RNA, interferon-γ, interferon inducing activity of RNA, virus diarrhea-mucosal disease, hepatitis C.

Yamkovaya T.V. *– candidate of biological sciences, director, e-mail: yam_tv@mail.ru*
Glotova T.I. *– doctor of biological sciences, professor, e-mail: t-glotova@mail.ru*
Kolesnikova O.P. *– doctor of medical sciences, head of the laboratory of experimental immunotherapy, e-mail: iscreen2001@mail.ru*
Semenova O.V. *– candidate of biological sciences, director, e-mail: k-olga-83@mail.ru*
Gavrilova E.D. *– candidate of biological sciences, e-mail: edav.gavr@mail.ru*
Goiman E.V. *– candidate of biological sciences, e-mail: l.goiman@mail.ru*
Yamkovoy V.I. *– doctor of biological sciences , professor of the chair for chemistry, e-mail: vitalang2@mail.ru*
Panin L.E. *– doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, e-mail: ibch@soramn.ru*