

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ В ОТНОШЕНИИ SARS-COV-2 В ОПЫТАХ *IN VIVO*

В.Н. Буркова

д.х.н., директор по науке и инновациям,
ООО «Биолит» (г. Томск, Россия)

В.П. Сергун

к.х.н., директор,
ООО «Биолит» (г. Томск, Россия)

А.А. Иванов

к.х.н., руководитель отдела научных разработок,
ООО «Биолит» (г. Томск, Россия)
E-mail: infobiolit@yandex.ru

О.В. Пьянков

к.б.н., зав. отделом «Коллекция микроорганизмов»,
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия)

Цель работы – исследование противовирусной активности биологически активной добавки на основе экстракта коры осины в отношении вируса SARS-CoV-2 на модели сирийского хомяка, а также определение безопасной и эффективной дозы ее применения.

Материал и методы. Объектом исследования являлась биологически активная добавка к пище на основе экстракта коры осины (*Populus tremula* L.), содержащая концентрированный водный экстракт коры осины и дигидрокверцетин. В работе использовали штамм коронавируса, гомологичный раннему штамму человеческого SARS-CoV-2 – Wuhan-Hu-1, полученный из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Исследование противовирусной активности проводили на сирийских хомяках (*Mesocricetus auratus*), полученных из питомника лабораторных животных ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, по следующим параметрам: количество РНК вируса (вирусная нагрузка) и инфекционный титр вируса в тканях легких и носовой полости.

Результаты. Установлено, что в указанных условиях проведения терапии эффективной безопасной суточной дозой препарата на основе экстракта коры осины является доза 2000 мг/кг; на четвертые сутки после заражения достоверно снижалась репликация вируса на слизистых носа инфицированных животных – в 3 раза и инфекционный титр вируса – в 43 раза. При повышении суточной дозы до 4000 мг/кг наблюдались признаки токсического эффекта. Определена минимальная терапевтическая суточная дозировка препарата на раннем сроке после заражения в отношении SARS-CoV-2 – в суточной дозе 250 мг/кг препарат достоверно снижал в тканях носовой полости вирусную нагрузку в 6,6 раза и инфекционный титр в 12,5 раза.

Выводы. В результате проведенных исследований *in vivo* показано, что биологически активная добавка к пище на основе экстракта коры осины обладает противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2, экстракт коры осины, противовирусная активность, сирийский хомяк.

Для цитирования: Буркова В.Н., Сергун В.П., Иванов А.А., Пьянков О.В. Противовирусная активность биологически активной добавки на основе экстракта коры осины в отношении SARS-CoV-2 в опытах *in vivo*. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023;26(8):44–50. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-08-06>

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время коронавирусная инфекция (COVID-19) внесла существенные коррективы в нашу жизнь. Коронавирус 2-го типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) впервые появился в Ухане, (КНР) в декабре 2019 г. [1]. Вирус быстро распространился по всему земному шару, заразив к настоящему времени более 762 млн человек с 6,8 млн смертель-

ными исходами (данные на 1 апреля 2023 г.) [2]. SARS-CoV-2 является возбудителем болезни COVID-19. Общими клиническими проявлениями COVID-19 являются лихорадка, сухой кашель, у большинства пациентов с затрудненным дыханием, мышечные и/или суставные боли, головная боль/головокружение, снижение вкуса и обоняния, диарея и тошнота [3, 4]. Примерно 2% от общего числа заражений заканчиваются летальным исхо-

дом. Поэтому в ответ на продолжающуюся пандемию существует острая потребность в терапевтических и профилактических вариантах.

В настоящее время не разработаны и не одобрены специальные противовирусные препараты для лечения инфекций, вызванных коронавирусом человека. Тем не менее противовирусные препараты могут играть важную роль в лечении пациентов с COVID-19. Замедление репликации SARS-CoV-2 с помощью безопасных растительных средств способно предупреждать или облегчать течение болезни. Кроме того, противовирусные препараты можно было бы использовать в качестве профилактики для защиты медицинских работников и групп высокого риска.

В связи с распространением COVID-19, характеризующейся поражением многих органов и систем, но чаще всего легких с дальнейшим формированием фиброза и тромбоза, представляется необходимым поиск и разработка лекарственных средств, в том числе растительного происхождения, способствующих более быстрому купированию симптомов пневмонии и повышению иммунитета. Одним из таких растительных средств может стать препарат на основе экстракта коры осины, доказавший свою эффективность по отношению к вирусу SARS-CoV-2 [5].

Модели инфекции у мелких животных имеют решающее значение для оценки и разработки противовирусных препаратов. Хотя макаки *rhesus* и *cynomolgus*, по-видимому, являются релевантными моделями для изучения ранних стадий COVID-19 у людей [6], доклинические модели с использованием более мелких животных необходимы для обеспечения эффективного и этичного распределения ресурсов для разработки доклинических и клинических исследований эффективности. Сирийские хомяки восприимчивы к SARS-CoV-2 и развивают легкую форму заболевания легких, подобную заболеванию, наблюдаемому у пациентов с ранней стадией COVID-19 [7].

Ц е л ь р а б о т ы – исследование противовирусной активности, определение безопасной и эффективной дозы применения биологически активной добавки на основе экстракта коры осины в отношении вируса SARS-CoV-2 на модели сирийского хомяка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – биологически активная добавка к пище (БАД) на основе экстракта ко-

ры осины обыкновенной (тополя дрожащего) (*Populus tremula* L.) производства ООО «Биолит» (г. Томск). Данный препарат, помимо концентрированного водного экстракта коры осины обыкновенной, содержит в своём составе природный антиоксидант, получаемый из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.) – дигидрокверцетин. Биологически активная добавка представляет собой густую сиропообразную непрозрачную жидкость буровато-коричневого цвета, очень горького вкуса, со слабым специфическим запахом, легко растворимую в воде, что обеспечивает её высокую биодоступность.

Коронавирус SARS-CoV-2, штамм hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020, гомологичный штамму Wuhan-Hu-1, получен из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Штамм предварительно был наработан на культуре клеток Vero E6 (клетки эпителия почки африканской зеленой мартышки). Работы, связанные с живым вирусом, проводили в условиях максимально изолированной лаборатории, соответствующей международным требованиям BSL-3, в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, имеющего разрешение на проведение таких исследований.

В работе использовали самцов и самок аутбредных сирийских хомяков (*Mesocricetus auratus*) массой 100–120 г, полученных из питомника лабораторных животных ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Для экспериментов животных поделили на 7 групп (5 опытных и 2 контрольных) по 8 хомяков (4 самца и 4 самки) в каждой группе.

Отсутствие антител к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови являлось обязательным критерием отбора лабораторных животных.

Всем животным в асептических условиях под внутримышечным наркозом Zoletil 100 (Virbac, Франция) подкожно имплантировали транспондеры (чипы) IPTT-300 (BMDS, США) для бесконтактного измерения температуры и идентификации ID животного. Через сутки под внутримышечным наркозом всем животным проведена интраназальная инокуляция в оба носовых хода по 50 мкл среды, содержащей 10^3 ЦПД₅₀/мл вируса SARS-CoV-2. Хомяков взвешивали, измеряли температуру и оценивали на клинические признаки болезни ежедневно.

Биологически активную добавку на основе экстракта коры осины вводили под легким изо-

флурановым наркозом внутривенно в исследуемых дозах (250, 500, 1000, 2000 и 4000 мг/кг), 2 раза в день, в течение 4 суток, начиная первое введение за 2 ч перед заражением, через 2 ч после заражения, далее в течение 3 суток через 12 ч.

Противовирусную активность исследовали по следующим параметрам: количество РНК вируса (вирусная нагрузка) и инфекционный титр вируса в тканях легких и носовой полости на 4-е сутки после заражения [8–10].

Количество РНК вируса SARS-CoV-2 определяли методом ПЦР-РВ, используя набор реагентов «Вектор-ПЦР-2019-nCoV-RG» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

Инфекционную активность вируса в гомогенатах тканей носовой полости и легких инфицированных животных определяли с использованием метода анализа 50% инфекционной дозы для культуры тканей. Значение инфекционной дозы (ИД₅₀) при интраназальном заражении рассчитывали по методу Рида–Менча [9] и выражали в log₁₀ ЦПД₅₀/мл.

Эксперименты с вирусом *in vitro* и на животных проводили в вирусологической лаборатории соответствующей уровню биобезопасности – 3 (BSL-3) во ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, имеющем лицензию на право проведения работ с особо опасными вирусами. Все эксперименты на животных одобрены Биоэтическим комитетом Центра и проводились в соответствии с соответствующими национальными и междуна-

родными руководящими принципами по уходу и гуманному использованию животных.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica v13.0. Все парные сравнения проводили с применением U-критерия Манна–Уитни, при сравнении более двух групп применяли H-критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления эффективной безопасной дозы и предельной дозы БАД на основе экстракта коры осины в отношении SARS-CoV-2, при которой начинается токсический эффект, исследованы следующие суточные дозы: 2000 и 4000 мг/кг.

Анализ методом ПЦР-РВ выявил у всех животных наличие генетического материала SARS-CoV-2 в тканях легких и носовой полости.

Известно, что более высокая вирусная нагрузка в тканях носовой полости на раннем сроке после заражения является характерной чертой заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [11].

Гистограммы средних значений демонстрируют, что уровень накопления РНК вируса в тканях носовой полости (рис. 1,а) был кратно выше, чем в легких (рис. 1,б): в контрольной группе в 300 раз ($p < 0,0001$), в группе дозы 4000 мг/кг в 23 раза ($p = 0,0001$), в группе дозы 2000 мг/кг в 38 раз ($p = 0,0002$).

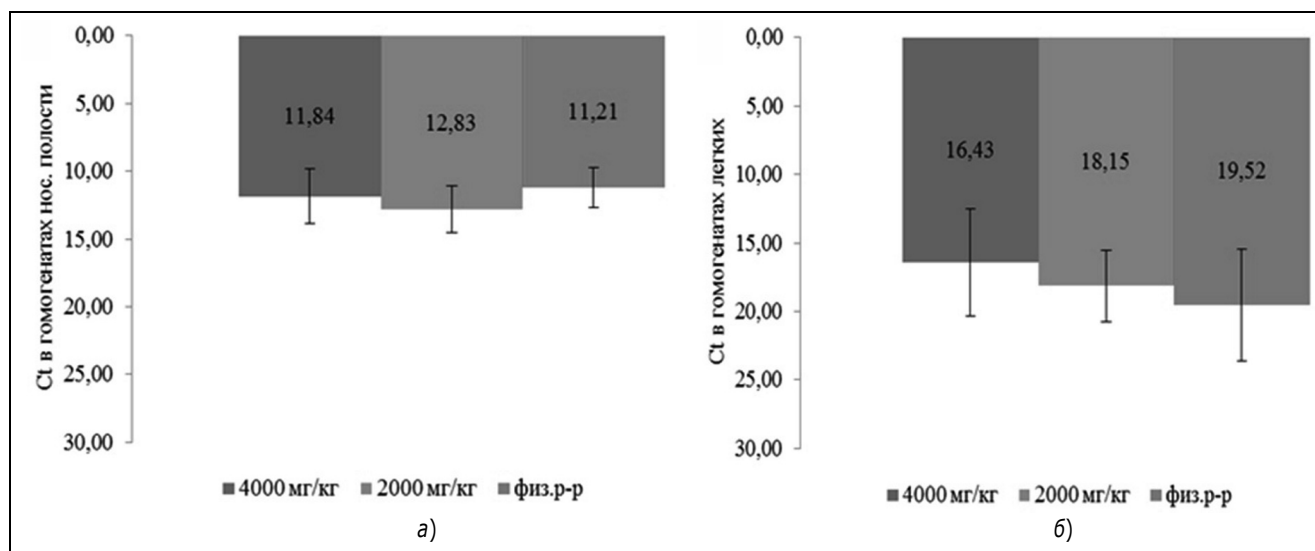


Рис. 1. Вирусная нагрузка спустя 4 суток после заражения SARS-CoV-2 в группах контроля и лечения ($n=8$). Гистограммы медианных значений вирусной нагрузки, выраженные в пороговых циклах ($Ct \pm SD$) в гомогенатах тканей носовой полости (а) и легких (б) в группах, получавших терапию БАД на основе экстракта коры осины в суточной дозе 4000 мг/кг, 2000 мг/кг и контрольной группе, получавшей физиологический раствор

В тканях носовой полости (рис. 1,а) обе группы лечения показали снижение вирусной нагрузки относительно контроля. Достоверная противовирусная активность в носовой полости выявлена только в группе с дозой 2000 мг/кг, показавшей достоверное снижение количества РНК вируса в 3 раза относительно контроля ($p=0,0343$). Группа, получавшая БАД на основе экстракта коры осины в дозе 4000 мг/кг, продемонстрировала снижение вирусной нагрузки в 1,5 раза без статистической значимости относительно контроля ($p>0,05$).

В легких (рис. 1,б) у групп животных, получавших БАД на основе экстракта коры осины, прослеживается дозозависимое повышение вирусной нагрузки: в 2,6 раза при введении препарата в дозе 2000 мг/кг ($p>0,05$); в 8 раз при введении

препарата в дозе 4000 мг/кг ($p=0,0343$). Этот факт может указывать на то, что препарат в дозе 4000 мг/кг имеет токсическое действие в виде снижения резистентности ткани легких к вирусу SARS-CoV-2 при отсутствии каких-либо достоверных изменений в тканях носовой полости по сравнению с контролем. При введении данной дозы наблюдались косвенные признаки токсичности: стойкое повышение температуры тела, наибольшая из исследуемых групп потеря массы тела, увеличение массового коэффициента без достоверных различий с контролем.

Инфекционные титры вируса SARS-CoV-2 в тканях носовой полости и легких, полученные путем титрования на культуре клеток Vero E6 и выраженные в $\log_{10}$ ЦПД₅₀/мл, представлены на рис. 2.

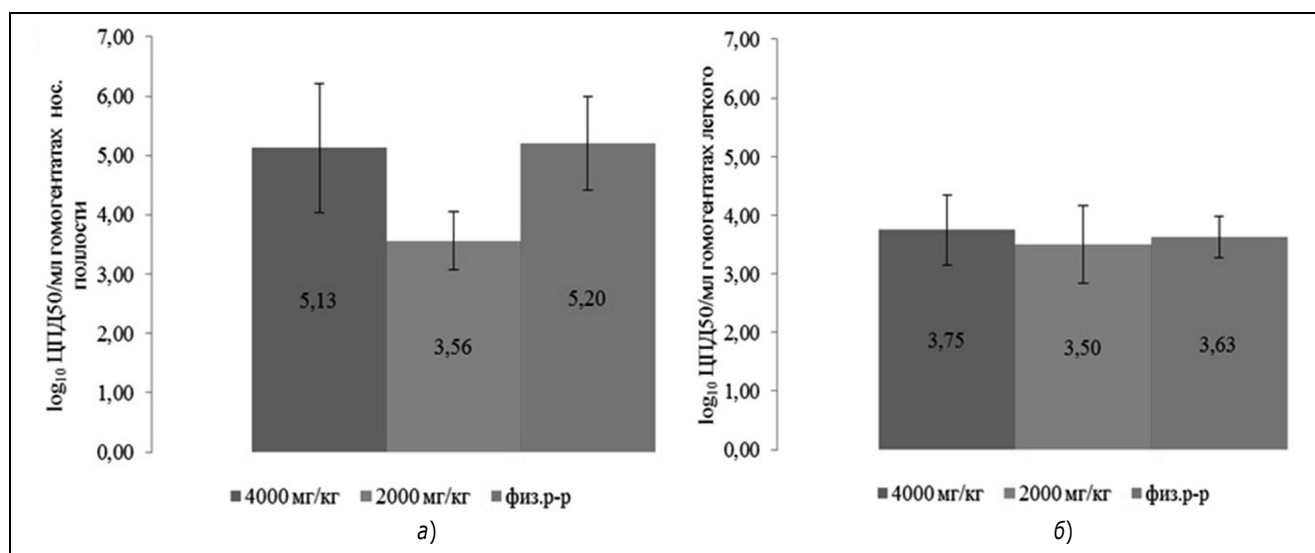


Рис. 2. Инфекционный титр вируса SARS-CoV-2 ($\log_{10}$ ЦПД₅₀/мл) в тканях носовой полости (а) и легких (б) хомяков на 4-е сутки после заражения в группах, получавших терапию БАД на основе экстракта коры осины в суточной дозе 4000 мг/кг, 2000 мг/кг и контрольной группе, получавшей физиологический раствор; средние групповые значения (высота столбцов), стандартное отклонение (вертикальные линии)

Гистограммы средних значений демонстрируют у двух групп значимо большие титры в тканях носовой полости, чем в легких (рис. 2): в 37 раз в группе контроля ($p=0,0004$), в 23 раза в группе дозы 4000 мг/кг ($p=0,0001$). В группе животных, получавших дозу 2000 мг/кг, значимых различий по вирусной нагрузке между органами не выявлено ($p>0,05$).

В тканях носовой полости (рис. 2,а) только у группы 2000 мг/кг выявлено достоверное снижение инфекционного титра вируса в 43 раза относительно контроля ($p=0,0001$). Группа с дозой 4000 мг/кг не показала достоверных изменений с контролем ($p>0,05$). Анализ инфекционного титра в

легких (рис. 2,б) не выявил достоверных различий для экспериментальных групп по сравнению с контрольной ($p>0,05$).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что БАД на основе экстракта коры осины в дозе 2000 мг/кг в использованной схеме применения обладает противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2 в виде снижения в тканях носовой полости титра инфекционного вируса в 43 раза и снижения вирусной нагрузки в 3 раза. Исследуемый препарат в суточной дозе 2000 мг/кг при внутрижелудочном введении не продемонстрировал токсической активности для сирийского хомяка.

Достоверного снижения вирусной нагрузки в тканях носовой полости и легких инфицированных лабораторных животных при увеличении дозы вводимого препарата не выявлено. Отмечены признаки нарастания токсического эффекта при введении препарата в дозе 4000 мг/кг.

С целью выявления минимальной безопасной дозы с терапевтическим эффектом БАД на основе экстракта коры осины в отношении SARS-CoV-2 исследовались следующие суточные дозы: 250, 500 и 1000 мг/кг.

Значимо высокая репликативная активность вируса SARS-CoV-2 определена в тканях носовой полости (рис. 3), где количество РНК было выше, чем в легких в 10 раз ($p=0,0019$) на фоне введения хомякам суточной дозы 250 мг/кг, дозы 500 мг/кг – в 55 раз ($p=0,0002$), максимальной дозы 1000 мг/кг – в 10 раз ($p=0,0002$), у животных, получавших физиологический раствор, – в 40 раз ($p<0,0001$). Описанные различия не демонстрируют какой-либо связи с дозой исследуемого вещества и в первую очередь определяются моделью SARS-CoV-2 инфекции на сирийском хомяке.

Анализ различий вирусной нагрузки в тканях носовой полости показал достоверное снижение количества РНК вируса относительно контроля во всех группах (рис. 3): в группе дозы 250 мг/кг в 6,6 раз ($p=0,0002$), в группе дозы 500 мг/кг в 3,2 раза ($p=0,0003$), в группе дозы 1000 мг/кг в 3,5 раз ($p<0,0001$). Увеличение суточной дозы вводимого препарата не повлияло на эффективность подавления репликативной активности вируса, достоверных различий между группами разных доз лечения не наблюдалось ($p>0,05$).

Вирусная нагрузка, определенная в тканях легких у хомяков, получавших терапию БАД на основе экстракта коры осины, не имела значимых различий с контролем ($p>0,05$). Стоит отметить, что тенденция к снижению средних значений относительно контроля все же наблюдалась у групп животных с дозами 250 и 500 мг/кг, где количество РНК вируса было ниже в 1,7 и 4 раза соответственно ($p>0,05$).

Снижение инфекционного титра вируса SARS-CoV-2 оценивали в тканях носовой полости хомяков, получавших БАД на основе экстракта коры осины в суточной дозе 250 мг/кг, и в контроле, так как достоверное снижение РНК вируса определено только в тканях носовой полости в одинаковой степени во всех группах лечения.

Показано достоверное снижение инфекционного титра (рис. 4) относительно контроля в 12,5 раза (в 1,1 lg) в группе с суточной дозой препарата 250 мг/кг ($p=0,0352$).

Таким образом, в результате проведенных исследований по оценке противовирусной активности *in vivo* показано, что БАД на основе экстракта коры осины в суточных дозах 1000, 500 и 250 мг/кг проявляет противовирусную активность в отношении вируса SARS-CoV-2. Все группы, получавшие терапию, показали дозозависимое улучшение клинического состояния в виде повышения массы тела.

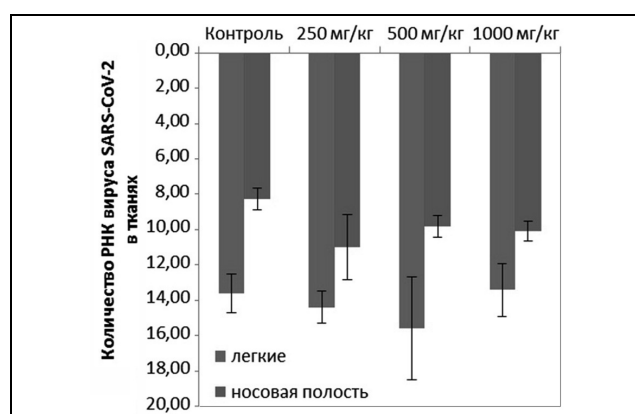


Рис. 3. Вирусная нагрузка спустя 4 суток после заражения SARS-CoV-2 в группах контроля и лечения ($n=8$). Гистограммы медианных значений вирусной нагрузки, выраженные в пороговых циклах ($Ct \pm SD$) в гомогенатах тканей легких и носовой полости в группах, получавших терапию БАД на основе экстракта коры осины в суточных дозах 250, 500 и 1000 мг/кг и контрольной группе, получавшей физиологический раствор; показаны средние групповые значения (высота столбцов), стандартное отклонение (вертикальные линии)

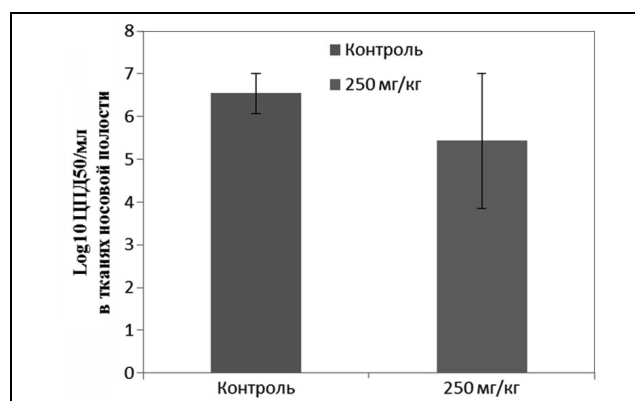


Рис. 4. Инфекционный титр вируса SARS-CoV-2 ($\log_{10}$ ЦПД₅₀/мл) в тканях носовой полости хомяков на 4-е сутки после заражения в группе, получавшей терапию БАД на основе экстракта коры осины в суточной дозе 250 мг/кг и контрольной группе, получавшей физиологический раствор; показаны средние групповые значения (высота столбцов), стандартное отклонение (вертикальные линии)

Внутрижелудочное введение БАД на основе экстракта коры осины сирийским хомякам в дозировке 250 мг/кг в сутки, достоверно снижает количество вируса в тканях носовой полости относительно контроля ($p < 0,05$). Повышение дозы (500 и 1000 мг/кг) показало противовирусный эффект без значимого дозозависимого усиления ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведены исследования *in vivo* (на сирийских хомяках) противовирусной активности растительного средства – БАД на основе экстракта коры осины в отношении коронавируса SARS-CoV-2.

2. Установлено, что БАД на основе экстракта коры осины обладает противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2. В указанных условиях проведения терапии эффективной безопасной суточной дозой является доза 2000 мг/кг – на четвертые сутки после заражения достоверно снижается репликация вируса на слизистых носа инфицированных животных – в 3 раза и инфекционный титр вируса – в 43 раза. При повышении суточной дозы до 4000 мг/кг наблюдались признаки токсического эффекта.

3. Установлена минимальная терапевтическая суточная дозировка БАД на основе экстракта коры осины на раннем сроке после заражения в отношении SARS-CoV-2 – в суточной дозе 250 мг/кг препарат достоверно снижает в тканях носовой полости вирусную нагрузку в 6,6 раза и инфекционный титр в 12,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(8): 727–733.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard (Cited 01 Apr 2023). [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int>.
3. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20(6): 363–374.
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 1708–1720.
5. Макашова В.В., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г. и др. Опыт применения Популина с дигидрокверцетином при новой коронавирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022; 2: 77–82.
6. Maisonnasse P., Guedj J., Behillil S., et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. 2020; 585(7826): 584–587.
7. Chan J.F.W., Zhang A.J., Yuan S., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(9): 2428–2446.
8. Миронов А.Н. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. М.: ФГБУ «НЦЭМСП». 2012. Т.1. 942 с.
9. Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *American Journal of Epidemiology*. 1938; 27(3): 493–497.
10. Абрашова Т.В., Гуцин Я.А., Ковалева М.А. и др. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА. 2013. 116 с.
11. Gruber A.D., Firsching T.C., Trimpert J., et al. Hamster models of COVID-19 pneumonia reviewed: How human can they be? *Veterinary pathology*. 2022; 59(4): 528–545.

Поступила 2 мая 2023 г.

Принята к публикации 30 июня 2023 г.

ANTIVIRAL ACTIVITY OF A BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVE BASED ON THE EXTRACT OF ASPEN BARK IN RELATION TO THE SARS-COV-2 IN EXPERIMENTS *IN VIVO*

© Authors, 2023

V.N. Burkova

Ph.D. (Chem.), Director of Science and Innovation,
"Biolit" LLC (Tomsk, Russia)

V.P. Sergun

Ph.D. (Chem.), Director,
"Biolit" LLC (Tomsk, Russia)

A.A. Ivanov

Ph.D. (Chem.), Head of Research Department,
"Biolit" LLC (Tomsk, Russia)
E-mail: infobiolit@yandex.ru

O.V. Pyankov

Ph.D. (Biol.), Head of the Department "Collection of Microorganisms",
State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector" (Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russia)

Purpose of the research. Study of antiviral activity, determination of a safe and effective dose of a dietary supplement based on aspen bark extract against the SARS-CoV-2 virus in a Syrian hamster model.

Material and methods. The object of the study was a biologically active food supplement based on an extract of aspen bark (*Populus tremula* L.), containing a concentrated aqueous extract of aspen bark and dihydroquercetin. We used a strain of coronavirus homologous to the early strain of human SARS-CoV-2, Wuhan-Hu-1, obtained from the State Collection of Viral Infections and Rickettsiosis of the FBRI SRC VB «Vector» of Rospotrebnadzor. The study of antiviral activity was carried out on Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) obtained from the nursery of laboratory animals of the FBRI SRC VB «Vector» of Rospotrebnadzor, according to the following parameters: the amount of virus RNA (viral load) and the infectious titer of the virus in the tissues of the lungs and nasal cavity.

Results. It was established that under the indicated conditions of therapy, an effective safe daily dose of the drug based on aspen bark extract is a dose of 2000 mg/kg – on the fourth day after infection, virus replication on the nasal mucosa of infected animals significantly decreased by 3 times and the infectious titer of the virus – by 43 times. With an increase in the daily dose to 4000 mg / kg, signs of a toxic effect were observed. The minimum therapeutic daily dosage of the drug in the early period after infection with respect to SARS-CoV-2 was determined - at a daily dose of 250 mg/kg, the drug significantly reduced the viral load in the tissues of the nasal cavity by 6.6 times and the infectious titer by 12.5 times.

Conclusions. As a result of *in vivo* studies, it has been shown that a biologically active food supplement based on aspen bark extract has antiviral activity against the SARS-CoV-2 virus.

Key words: SARS-CoV-2 coronavirus, aspen bark extract, antiviral activity, Syrian hamster.

For citation: Burkova V.N., Sergun V.P., Ivanov A.A., Pyankov O.V. Antiviral activity of a biologically active additive based on the extract of aspen bark in relation to the SARS-COV-2 in experiments *in vivo*. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2023;26(8):44–50. <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-08-06>

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine. 2020; 382(8): 727–733.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard (Cited 01 Apr 2023). [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int>.
3. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews Immunology. 2020; 20(6): 363–374.
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine. 2020; 382: 1708–1720.
5. Makashova V.V., Ponezheva Zh.B., Omarova H.G. i dr. Opyt primeneniya Populina s digidrokvercetinom pri novoj koronavirusnoj infekcii. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2022; 2: 77–82.
6. Maisonnasse P., Guedj J., Behillil S., et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Nature. 2020; 585(7826): 584–587.
7. Chan J.F.W., Zhang A.J., Yuan S., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility. Clinical Infectious Diseases. 2020; 71(9): 2428–2446.
8. Mironov A.N. Rukovodstvo po doklinicheskim issledovanijam lekarstvennyh sredstv. M.: FGBU «NCJemSP». 2012. T.1. 942 c.
9. Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. American Journal of Epidemiology. 1938; 27(3): 493–497.
10. Abrashova T.V., Gushhin Ja.A., Kovaleva M.A. i dr. Spravochnik. Fiziologicheskie, biohimicheskie i biometricheskie pokazateli normy jeksperimental'nyh zhivotnyh. SPB.: LEMA. 2013. 116 c.
11. Gruber A.D., Firsching T.C., Trimpert J., et al. Hamster models of COVID-19 pneumonia reviewed: How human can they be? Veterinary pathology. 2022; 59(4): 528–545.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Хелепин (таблетки, мазь) рег. №№ 87/1186/10; 87/1186/7 – противовирусное средство при заболеваниях, вызываемых ДНК-геномными вирусами группы герпеса, получаемое из травы дикорастущего растения леспециды копеечниковой (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

Хелепин Д (таблетки, мазь, глазные капли), рег. №№ 94/108/6; 94/108/7; 99/47/11 – противовирусное средство, получаемое из травы культивируемого растения десмодиума канадского (*Desmodium canadense* D.C.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru