

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2025-30-5>

УДК 578.834: 615.281.8:616-092.4

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ «ТЕТЛОНГ-250» ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ В ЛАБОРАТОРНИХ МИШЕЙ

Кузьмінов Б.П., Козловський М.М., Собетов Б.Г., Генік І.Д., Чіпак Н.І., Грицко Р.Ю.
ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

Анотація. З огляду на широке розповсюдження у світі коронавірусної інфекції COVID-19, значні збитки, які завдає ця небезпечна хвороба населенню планети, постійне виникнення й циркуляція серед людей усе нових варіантів збудника цього захворювання та складність боротьби з цією недугою, пошук нових ефективних протикоронавірусних препаратів залишається актуальною проблемою. Метою дослідження було визначити противірусну активність вітчизняного препарату «Тетлонг-250» при експериментальній коронавірусній інфекції в лабораторних мишей, викликаній коронавірусом гепатиту мишей, що належить до тієї ж підгрупи коронавірусів (рід *Betacoronavirus*), до якої входить і збудник пандемії COVID-19 – вірус SARS-CoV-2. Визначення активності цього засобу проводили порівняно з дією на вказаний коронавірус відомого противірусного препарату «Аміксин». Установлено, що протиалкогольний препарат «Тетлонг-250» володіє високою статистично достовірною ($P < 0,001$) протикоронавірусною активністю, яка визначалася в межах 55,0–64,7% захисту порівняно з контрольними тваринами. Водночас інтерфероніндукуючий препарат «Аміксин» захищав лабораторних мишей від летальності, спричиненої коронавірусом, на рівні 20%. На високу достовірну протикоронавірусну ефективність досліджуваного засобу «Тетлонг-250» указують і показники середньої тривалості життя піддослідних тварин, які становили при всіх 6 схемах уведення в межах 9,8–11,7 днів, що на 4,7–6,6 дня були вищими від аналогічного показника в контрольних тварин і на 2,7–4,6 дня вищими, ніж при оптимальному застосуванні аміксину. Отримані результати дають підставу заявити про доцільність проведення відповідних широких клінічних випробувань препарату «Тетлонг-250» з метою його ймовірного ефективного використання для лікування хворих людей від багатьох коронавірусних інфекцій, у тому числі COVID-19.

Ключові слова: противірусна активність, коронавірусна інфекція *in vivo*, противірусні препарати, препарат «Тетлонг-250».

Вступ. Коронавірусна інфекція COVID-19 продовжує залишатися складною, до кінця не вирішеною проблемою для системи охорони здоров'я як в Україні, так і у світі загалом [11; 13]. Важкість боротьби із цією хворобою пов'язана головним чином з особливістю її збудників (частою антигенною мінливістю, особливостями репродукції) та з особливостями постінфекційного й поствакцинального імунітету щодо цієї інфекції (виникнення патологічного «цитокінового шторму», гіперзапальних реакцій організму), через що застосування наявних сьогодні вакцин, імуноглобулінів, індукторів інтерферону, імуноотропних і противірусних препаратів не дає в низці випадків належного протиінфекційного ефекту [17; 19]. Не виключена здатність цього етіологічного чинника утворювати стійкі резистентні варіанти, що спричинить неефективність сучасних засобів протидії цій недугі. Ці обставини зумовлюють необхідність пошуку нових активних засобів боротьби з COVID-19, що поповнить арсенал наявних протикоронавірусних препаратів і сприятиме більшій ефективності комплексного лікування хворих на цю інфекцію із комбінованим застосуванням препаратів з різним механізмом противірусної дії.

З огляду на вищесказане, суттєвий інтерес викликає лікарський препарат для лікування хронічного алкоголізму «Дисульфідрам». За даними деяких авторів, цей засіб здатний блокувати транскрипцію коронавірусної РНК завдяки окисленню й інгібуванню активності специфічних цитозольних тілових білків, що беруть участь у репродукції коронавірусу, і пригнічувати папаїноподібні протеази (PLpros) SARS-CoV [15; 16; 18]. Оригінальним аналогом указанного засобу є вітчизняний препарат «Тетлонг-250», який являє собою ін'єкційну форму таблеток.

ваного дисульфіраму, включає унікальний хімічний склад і володіє, на відміну від вихідного препарату, високою біодоступністю й проникністю в клітини організму [4; 10,].

Мета дослідження – визначити в експерименті *in vivo* здатність препарату «Тетлонг-250» проявляти противірусну дію щодо коронавірусу.

Матеріали та методи. Для створення експериментальної моделі коронавірусної інфекції використано вірус гепатиту мишей, штам «Мищери́на», отриманий у 1986 році в Інституті вірусології ім. Д.Й. Івановського АМН СРСР, який за своїми специфічними характеристиками належить до тієї ж підгрупи коронавірусів (під *Betacoronavirus*), до якої входить і збудник тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), що викликав епідемію у 2002–2003 рр., і збудник пандемії COVID-19 – вірус SARS-CoV-2 [2; 5]. Лабораторних мишей лінії СВА масою 12–14 г, вирощених у віварію НДІ епідеміології та гігієни ДНП «ЛНМУ ім. Данила Галицького», інфікували вказаним вірусом доочеревинно (д/о) у дозі 15 ЛД₅₀/0,2 мл.

Препарат «Тетлонг-250», виготовлений одним із його розробників (Б.Г. Собетов), згідно з оригінальною методикою [10], вводили тваринам за 6 різними схемами, указаними в таблиці 1: одноразово за 4 год. до інфікування д/о в об'ємі 0,1 мл у розведеннях 1:200, 1:300, 1:400 і триразово, д/о за 4 год. до інфікування та 48 і 120 год. після нього в тих же розведеннях. Для розведення препарату використовували диметилсульфоксид (препарат «Димексид» виробництва ПАТ «Галичфарм»).

Для порівняльної характеристики ефективності «Тетлонгу-250» використано відомий противірусний препарат «Аміксин» із широким спектром противірусної дії [1; 3], розроблений і синтезований у Фізико-хімічному інституті НАН України ім. А.В. Богатського (м. Одеса) і люб'язно наданий одним із його розробників, старшим науковим співробітником цього інституту С.А. Ляховим «Аміксин» застосовували за оптимальною лікувально-профілактичною схемою: перорально (п/о) триразово з інтервалом 3 дні в дозі 150 мг/кг, починаючи введення за 24 год до інфікування [7].

Окремо для контролю нешкідливості для лабораторних мишей препарату «Тетлонг-250» останній вводили також і неінфікованим тваринам за триразовою схемою в розведенні 1:200, при якій препарат надходив в організм мишей у найбільшій кількості, як і в одній із наведених вище схем його застосування.

Усі тварини утримувалися на стандартному харчовому раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм (Ю.М. Кожем'якін та ін., 2002) згідно з національними Загальними етичними принципами досліджень на тваринах» (Україна, 2001) [6] і положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985) [14].

Противірусну активність досліджуваних засобів визначали в тестах первинного скринінгу на моделі вищезгаданої експериментальної коронавірусної інфекції згідно з вимогами й методами, рекомендованими для дослідження противірусних препаратів [12]. На кожну експериментальну умову використовували по 20 мишей, за якими спостерігали впродовж 14 днів. Ефективність оцінювали за ступенем захисту (у %), що визначали як різницю у виживанні між дослідною й контрольною групами [9]. Статистичну обробку результатів проводили за методом Фішера-Стьюдента [8].

Результати дослідження. Отримані результати дослідження наведені в таблиці 1. Із її даних випливає, що досліджувані засоби володіють певною протективною дією щодо вказаного коронавірусу. Високу активність проявив препарат «Тетлонг-250». Так, при одноразовому застосуванні він викликав захист інфікованих мишей при високій ступені достовірності ($P < 0,001$) на рівні 55,0–64,7% порівняно з контролем. При триразовому введенні його противірусний ефект також був високо статистично достовірним і становив 49,0–60,0% захисту. З усіх використаних схем уведення цього препарату його максимальна ефективність реєструвалася при одноразо-

Таблиця 1

Вплив застосування препаратів «Тетлонг-250» та «Аміксин» на резистентність мишей щодо коронавірусу гепатиту мишей

Препарати	Доза (розведення)	Схеми введення, у годинах/днях до (-) і після (+) інфікування	Виживання, %	Захист, %	P*	Середня тривалість життя (у днях)
Тетлонг-250	1:200	-4	94,7	64,7	<0,001	11,7
Тетлонг-250	1:300	-4	85,0	55,0	<0,001	11,0
Тетлонг-250	1:400	-4	85,0	55,0	<0,001	9,8
Тетлонг-250	1:200	-4, +48+120	79,0	49,0	<0,01	10,9
Тетлонг-250	1:300	-4, +48+120	84,1	54,1	<0,001	11,4
Тетлонг-250	1:400	-4, +48+120	90,0	60,0	<0,001	10,2
Аміксин	150 мг/кг	-24, +48+120	50,0	20,0	>0,05	7,1
Контроль вірусу**		(15ЛД ₅₀)	30,0	–	–	5,1

Примітки: * – P – коефіцієнт достовірності; ** – контрольним тваринам д/о вводили фізіологічний розчин триразово за 4 год. до інфікування та 48 і 120 год. після нього в об'ємі 0,2 мл.

вому введенні у високій дозі – у розведенні 1:200 (64,7% захисту), і при триразовому введенні у 2 рази нижчій дозі – у розведенні 1:400 (60,0% захисту)

В аналогічних умовах експерименту препарат «Аміксин» викликав майже втричі нижчу противірусну резистентність мишей порівняно з «Тетлонг-250», яка сягала 20,0% захисту й була статистично недостовірною ($P > 0,05$).

На високу достовірну протикоронавірусну ефективність досліджуваного засобу «Тетлонг-250» указують і показники середньої тривалості життя піддослідних тварин. Вони становили при всіх схемах введення цього препарату в межах 9,8–11,7 днів, що на 4,7–6,6 дня було вищими від аналогічного показника в контрольних тварин (5,1 днів) і на 2,7–4,6 дня вищими, ніж при оптимальному застосуванні аміксину (7,1 дня).

При введенні препарату «Тетлонг-250» контрольним неінфікованим мишам за триразовою схемою в розведенні 1:200 загибелі тварин упродовж усього терміну проведення дослідження не спостерігалось, що свідчить про нешкідливість для лабораторних мишей досліджуваного засобу в описаних умовах експерименту.

Висновки. Таким чином, дослідження на моделі експериментальної коронавірусної інфекції в лабораторних мишей свідчить, що застосування офіційного протиалкогольного препарату «Тетлонг-250» викликає суттєву противірусну резистентність тварин щодо коронавірусу гепатиту мишей, яка втричі перевищувала противірусний захист відомого противірусного препарату «Аміксин». Отримані результати слугують підставою для проведення відповідних клінічних випробовувань указанного комерційного засобу. Оптимальна одноразова його ін'єкція в загальноприйнятій у клінічній практиці дозі (внутрішньом'язево, 1,0 мл) може виявитись ефективним способом лікування багатьох коронавірусних інфекцій, у тому числі COVID-19.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральний індуктор ендогенного інтерферона – «Аміксин» и его аналоги (обзор литературы и собственных исследований). *Журн. АМН Украины*. 1999. Т. 5, № 1. С. 358–361.
2. Гудзь С.П., Перетятко Т.Б., Галушка А.А. Вірусологія. Львів : ЛНУ ім. І. Франка, 2018. 536 с.
3. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.

4. Інструкція для медичного застосування препарату ТЕТЛОНГ-250 URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2730>.
5. Клестова З.С. Коронавіруси тварин – нові перспективи для досліджень коронавірусів людини. Київ : Спрінт-Сервіс, 2020. 257 с.
6. Кожем'якин Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайретдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт із ними. Київ, 2002. 155 с.
7. Козловский М.М., Виноград И.А., Ершов Ф.И. Поиски оптимальных схем применения индукторов интерферона. *Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов*. М., 1990, С. 49–50.
8. Лакин Г.Ф. Сравнение выборочных долей. Биометрия. М. : Высшая школа. 1980. С. 104–107.
9. Пшеничников В.А., Б.Ф.Семенов Б.Ф., Зезеров Е.Г. Стандартизация методов вирусологических исследований. М., 1974. 168 с.
10. Собетов Б.Г., Собетова В.Б., Алексевич Я.И. и др. Способ получения инъекционной формы дисульфирама. Патент РФ № RU2013090C1 от 30.05.1990.
11. Устінов О.В. Чим небезпечні нові субваріанти COVID-19, які вже виявляються в Україні. *Український медичний часопис*. 18 серпня 2025. URL: www.umj.com.ua/uk/novyna-268177-chim-nebezpechni-novi-subvarianti-covid-19-yaki-vzhe-viyavlyayutsya-v-ukrayini.
12. Чижев Н.П., Ф.И. Ершов, М.К. Индулен. Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций. Рига : Зинатне, 1988. 171 с.
13. Danik Iga Prasiska, Kennedy Mensah Osei, Durga Datta Chapagain et al. The global health security index and its role in shaping national COVID-19 response capacities: a scoping review. *Annals of Global Health*. 2025. Vol. 91(1): 15. P. 1–13. DOI: 10.5334/aogh.4625.
14. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC). Strasbourg, 18.03.1986. *European Treaty Series*. 1986. № 123.
15. Luyan Xu, Jiahui Tong, Yiran Wu, Suwen Zhao, Bo-Lin Lin. A computational evaluation of targeted oxidation strategy (TOS) for potential inhibition of SARS-CoV-2 by disulfiram and analogues. *Biophysical Chemistry* 2021. Sept. Vol. 276. P. 106610. DOI: 10.1016/j.bpc.2021.106610.
16. Min-Han Lin, David C Moses, Chih-Hua Hsieh et al. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Research*. 2018. Vol. 150. P. 155–163. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.12.015.
17. Mohiuddin Md., Kasahara Kazuo. Investigating the aggressiveness of the COVID-19 Omicron variant and suggestions for possible treatment options. *Respir. Med*. 2022. Jan. № 191. P. 106716. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106716.
18. Nobel C.S.I., Kimland M., Nicholson D.W. et al. Disulfiram is a potent inhibitor of proteases of the caspase family. *Chemical Research in Toxicology*. 1997. Vol. 10(12). P. 1319–1324.
19. Parums D.V. Editorial: The 2022 World Health Organization (WHO) Priority Recommendations and Response to the Omicron Variant (B.1.1.529) of SARS-CoV. *Med. Sci. Monit*. 2022. Feb. 1. № 28. P. e936199. DOI: 10.12659/MSM.936199.

REFERENCES

1. Andronati, S.A., Litvinova, L.A., Golovenko, N.Ya. (1999). Oral inducer of endogenous interferon – «Amixin» and its analogues (literature review and own research). *Zhurn. AMN Ukrainy*, 5(1), 358–361.
2. Gudzy, S.P., Peretyatko, T.B., Galushka, A.A. (2018). *Virology*. Lviv : LNU im. I. Franka. 536 p. [in Ukrainian].
3. Yershov, F.I. (2006). *Antiviral drugs*. M. : GEOTAR-Media. 312 p.

4. Instructions for medical use of the drug TETLONG-250. Retrieved from: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2730> [in Ukrainian].
5. Klestova, Z.S. (2020). Animal coronaviruses – new perspectives for research on human coronaviruses. Kyiv : Sprint-Servis. 257 p. [in Ukrainian].
6. Kozhemyakin, Ya.M., Khromov, O.S., Filonenko, M.A., Sairetdinova, G.A. (2002). Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. K. 155 p. [in Ukrainian].
7. Kozlovskiy, M.M., Vynograd, I.A., Yershov, F.I. (1990). Search for optimal schemes for the use of interferon inducers. *Sovremennyye aspekty priminyeniya interferonov i drugikh immunomodulyatorov*. M. P. 49–50.
8. Lakin, G. (1980). Comparison of sample shares. *Biometrics*. M. : Vysshaya shkola. 104–107.
9. Pshenichnov, V., Semenov, B., Zezerov, E. (1974). Standardization of virological research methods. M. : Meditsina. 168 p.
10. Sobetov, B.G., Sobetova, V.B., Alekseevich, Ya.I. et al. (1990). Method for obtaining an injectable form of disulfiram. Patent RF No RU2013090C1 dated 30.05.1990.
11. Ustinov, O.V. (2025). How dangerous are the new subvariants of COVID-19 that are already being detected in Ukraine? *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. August 18, 2025. Retrieved from: www.umj.com.ua/uk/novyna-268177-chim-nebezpechni-novi-subvarianti-covid-19-yaki-vzhe-viyavlyayutsya-v-ukrayini [in Ukrainian].
12. Chizhov, N., Yershov, F., Indulen, M. (1988). The basics of experimental chemotherapy for viral infections. Riga : Zinatne. 171 p.
13. Danik Iga Prasiska, Kennedy Mensah Osei, Durga Datta Chapagain et al. (2025). The global health security index and its role in shaping national COVID-19 response capacities: a scoping review. *Annals of Global Health*, 91(1): 15, 1–13. DOI: 10.5334/aogh.4625.
14. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC). Strasbourg, 18.03.1986. *European Treaty Series № 123*.
15. Luyan, Xu, Jiahui, Tong, Yiran, Wu, Suwen, Zhao, Bo-Lin, Lin. (2021). A computational evaluation of targeted oxidation strategy (TOS) for potential inhibition of SARS-CoV-2 by disulfiram and analogues. *Biophysical Chemistry* Sept., 276, 106610. DOI: 10.1016/j.bpc.2021.106610.
16. Min-Han Lin, David C Moses, Chih-Hua Hsieh et al. (2018). Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Research*, 150, 155–163. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.12.015.
17. Mohiuddin, Md., Kasahara, Kazuo. (2021). Investigating the aggressiveness of the COVID-19 Omicron variant and suggestions for possible treatment options. *Respir. Med.* 2022, Jan; 191:106716. DOI: 10.1016/j.rmed.106716.
18. Nobel, C.S.I., Kimland, M., Nicholson, D.W. et al. (1997). Disulfiram is a potent inhibitor of proteases of the caspase family. *Chemical Research in Toxicology*, 10(12), 1319–1324.
19. Parums, D.V. (2022). Editorial: The 2022 World Health Organization (WHO) Priority Recommendations and Response to the Omicron Variant (B.1.1.529) of SARS-CoV. *Med. Sci. Monit.* Feb. 1; 28: e936199. DOI: 10.12659/MSM.936199.

ANTIVIRAL ACTIVITY OF THE DOMESTIC DRUG “TETLONG-250” IN CORONAVIRUS INFECTION IN LABORATORY MICE

Kuzminov B.P., Kozlovskiy M.M., Sobetov B.G., Genyk I.D., Chipak N.I., Grytsko R.Yu.

Abstract. Given the widespread spread of COVID-19 coronavirus infection in the world, the significant damage that this dangerous disease causes to the population of the planet, the constant emergence and circulation among people of new variants of the pathogen of this disease and the complexity of combating this disease, the search for new effective anti-coronavirus drugs remains an urgent problem. The aim of this study was to determine the antiviral activity of the domestic drug “Tetlong-250” in experimental coronavirus infection in laboratory mice caused by the mouse hepatitis coronavirus, which belongs to the same subgroup of coronaviruses (genus Betacoronavirus), which includes the causative agent of the

COVID-19 pandemic – the SARS-CoV-2 virus. The determination of the activity of this agent was carried out in comparison with the effect on the specified coronavirus of the well-known antiviral drug Amiksin. It was established that the anti-alcohol drug “Tetlong-250” has a high statistically significant ($P < 0.001$) anti-coronavirus activity, which was determined within 55.0–64.7% protection compared to control animals. At the same time, the interferon-inducing drug Amiksin protected laboratory mice from mortality caused by coronavirus at the level of 20%. The high reliable anti-coronavirus effectiveness of the studied drug “Tetlong-250” is also indicated by the average life expectancy of experimental animals, which was within 9.8–11.7 days for all 6 administration regimens, which was 4.7–6.6 days higher than the similar indicator in control animals, and 2.7–4.6 days higher than with the optimal use of Amiksin. The results obtained provide grounds to state the feasibility of conducting appropriate extensive clinical trials of the drug “Tetlong-250” with the aim of its possible effective use for the treatment of people suffering from many coronavirus infections, including COVID-19.

Key words: antiviral activity, coronavirus infection in vivo, antiviral drugs, “Tetlong-250” preparation.

Кузьмінов Борис Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Козловський Михайло Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6440-0335>

Геник Ігор Дмитрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-1982>

Чіпак Наталія Іванівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5149-2330>

Грицко Роман Юліанович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-8399>

Creative Commons Attribution 4.0
International (CC BY 4.0)



Дата надходження статті: 24.09.2025

Дата прийняття статті: 24.10.2025

Опубліковано: 30.12.2025