

З. Ю. Ткачук, С. Л. Рибалко, С. Т. Дядюн, Д. Б. Старосила

**Антигерпетична активність препарату Нуклекс®***(Представлено академіком НАН України О. О. Мойбенком)*

*Встановлено, що нуклекс є активним антигерпетичним препаратом. Інгібуюча вірус активність нуклексу in vitro виявляється в діапазоні концентрацій від 60 до 1000 мкг/мл, його мінімальна активна концентрація становить 60 мкг/мл, максимально переносима концентрація — 5000 мкг/мл, а хіміотерапевтичний індекс — 83,3. Ефективність нуклексу при профілактичній та лікувальній схемах введення в досліджах in vitro знаходиться в широкому діапазоні концентрацій — від 0,6 до 10 мг/мл. Нуклекс у дозі 0,1 мг/мл при профілактичній дії та в дозах 0,1 та 1,0 мг/мл при лікувальній дії не впливав негативно на рівень мітотичного індексу та кількість патологічних форм мітозу. На моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту при лікувальній схемі введення індекс ефективності при внутрішньочеревному введенні препарату в дозі 0,5 мг/кг становив 41,2. Найбільш ефективними виявилися аплікації нуклексу на моделі генітального герпесу. При профілактичній схемі введення препарату в дозах 1,0 та 0,1 мг/мл індекс лікувальної дії дорівнював 100%, а при лікувальній схемі — 73,2%. При лікуванні тварин нуклекс виявився більш ефективним, ніж референтний препарат віролекс.*

Герпетична інфекція є класичним представником латентного інфекційного процесу. Встановлено, що більш ніж 70% з тих, хто вперше зіткнувся з вірусом простого герпесу (ВПГ), в подальшому перенесли рецидиви інфекції, незважаючи на високий рівень протигерпетичних антитіл. Герпетичні інфекції — це група антропонозних інфекційних захворювань, які викликаються вірусами герпесу людини (ВГЛ) та перебіг яких відбувається у вигляді інпаарантних, субклінічних і клінічно маніфестних форм [1].

Герпес (від грец. herpes — повзучий) — одна з найбільш поширених і погано контрольованих інфекцій людини. В організмі з нормальною імунною системою герпетичні віруси можуть циркулювати безсимптомно, але у людей з імуносупресією вони викликають тяжкі захворювання з летальним наслідком. У людини виділено вісім типів вірусів герпесу, які представлено ДНК-вмісними вірусами з дуже подібною морфологією, що не дає змоги розрізнити їх при електронній мікроскопії.

Потрапляючи в організм людини, ВПГ довічно приживається в ньому, періодично викликаючи рецидиви різноманітної тяжкості. ВПГ у латентному стані перебуває в паравертебральних сенсорних гангліях у вигляді L-PREP-часток.

Найтиповіший представник ВГЛ — вірус простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1, або ВГЛ-1), що викликає орофасціальний герпес. Близький до нього за морфологічними, антигенними та фізико-хімічними властивостями вірус герпесу людини 2-го типу (ВПГ-2, або ВГЛ-2), що викликає генітальний герпес (ГГ). ГГ — це один з випадків герпетичної інфекції, що належить до найпоширеніших захворювань, які передаються статевим шляхом і які відрізняються від інших захворювань цієї групи довічним носійством збудника в організмі

людини (латенцією). Ця обставина обумовлює високу частоту виникнення хвороби, якій притаманні часті рецидиви [2, 3].

Виникнення ГГ часто пов'язують з ВПГ-2; до такого висновку приводять дані з частоти виявлення антитіл до цього серотипу вірусу при епідеміологічних дослідженнях. Раніше вважали, що ВПГ-1 частіше ідентифікується при ураженні шкіри обличчя, верхніх кінцівок, тулуба. Зараз встановлено, що ГГ, може бути викликаний ВПГ-1. При цьому, генітальна інфекція, викликана ВПГ-1, рецидивує порівняно рідко, частіше рецидиви виникають у хворих з високими титрами антитіл до ВПГ-2. Методом гібридизації ДНК ВПГ та ДНК з тканин, отриманих при операціях раку шийки матки та злоякісних патологій цервікального каналу, встановлено роль цього вірусу у виникненні раку шийки матки.

Вірус герпесу людини 3-го типу (ВГЛ-3) викликає два самостійних захворювання — вітряну віспу та оперізуючий лишай. Вірус герпесу людини 4-го типу (ВГЛ-4), або вірус Епштейна–Барра, — це етіологічний чинник інфекційного мононуклеозу, лімфоми Беркитта, назофарингіальної карциноми, волосистої лейкоплакії язика. Вірус герпесу людини 5-го типу (ВГЛ-5) спричиняє цитомегаловірусну інфекцію і, нарешті, вірус герпесу людини 6-го типу (ВГЛ-6), як вірогідно встановлено останнім часом, викликає раптову екзантему у дітей раннього віку й синдром хронічної втоми у дорослих. У сучасній літературі є дані, що посередньо вказують на можливу участь ВГЛ-6 у розвитку лімфогранульоматозу, злоякісної В-клітинної лімфоми, саркоїдозу, синдрому Шегрена, хвороби Крона, аутоімунного тиреоїдиту, а також інфекційного мононуклеозу, не пов'язаного з вірусом Епштейна–Барра. Виявлено причетність цього вірусу до розвитку гострих гепатитів у дорослих і дітей, включаючи й гепатити з фульмінантним перебігом і швидким летальним наслідком. У 1990 р. відкрили ВГЛ-7 та ВГЛ-8, значення яких у патології досі мало вивчено. ВГЛ-7 асоціюється з лімфопроліферативними захворюваннями й синдромом хронічної втоми, а ВГЛ-8 — із саркомою Капоші.

Лікування герпетичної інфекції лишається дотепер складною проблемою. Тривалий хронічний процес призводить до негативної імунної перебудови організму. Спостерігається розвиток повторної імунної недостатності, пригнічення реакцій клітинного імунітету, зниження неспецифічного захисту організму, що виражається у зниженій здатності лейкоцитів синтезувати  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферони (ІФН), гіпоімуноглобулінемії, сенсibiliзації до вірусних антигенів [4].

Сьогодні антигерпетички складають близько 80% наявних антивірусних препаратів, що знову ж таки доводить актуальність проблеми. Більшість з них це аномальні нуклеозиди. Виникає питання: чому при такій величезній кількості й розмаїтті лікарських засобів герпетичні захворювання все ще погано контролюються? Останнім часом зросла кількість повідомлень про стійкість ВПГ проти багатьох антигерпетичних препаратів на основі аномальних нуклеозидів.

В Україні на певних стадіях впровадження у виробництво та медицину знаходяться препарати різної хімічної структури, механізм антигерпетичної дії яких поєднує пригнічення активності ферментів репродукції вірусу герпесу (ТК, ДНК-полімерази) та здатність викликати синтез ІФН. Але найбільш перспективним є створення антивірусних препаратів, які впливають на перші стадії репродукції вірусів — адсорбцію та злиття вірусів з клітиною. Нові антивірусні препарати моделюються як ліганди імітації або імітатори рецепторів, що конкурентно заміщують природні компоненти при взаємодії з клітиною хазяїна. Тому наша мета полягала у вивченні антивірусної дії препарату нуклекс, який має такі властивості [5, 6].

**Матеріали і методи. Препарати.** Досліджувана сполука нуклекс — це активний інгредієнт, який складається з РНК, зокрема РНК, виділеної з дріжджів. Дріжджова РНК є гомогенною сполукою низькомолекулярної РНК, яка включає до 25 нуклеотидів. Вміст азоту від 14,5 до 15,0% маси, кількість фосфору від 8,5 до 9,0%. Препарат у досліджених дозах (10 мкг до 279 од. та 100 мкг до 296 од.) не змінював кислотну резистентність еритроцитів. Рибонуклеїнова кислота вводиться в дозах від 0,1 мг до 1 г на 1 кг свавців, наприклад, частіше від 250 до 350 мг на середню масу людини. Віролекс — препарат фірми KRKA (Словенія), Полі:ПоліЦ — еталонний індуктор ІФН фірми “Calbichem”.

**Віруси.** ВПГ-1 — використовували ліофілізований вірус 1-го антигенного типу, штам VC, одержаний з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д. І. Івановського РАМН. Інфекційний титр за цитопатичною дією (ЦПД) в культурі клітин RK-13 становив 5,0–5,5 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл, при внутрішньомозковому зараженні білих мишей — 4,0–4,5 lg ЛД<sub>50</sub>/0,03 мл. ВПГ-2, штам ВН, підтримували серійними пасажами в культурі клітин RK-13. Інфекційний титр за ЦПД у культурі клітин становив 5,5–6,0 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл. До початку експериментальних досліджень вірус зберігали при –70 °С.

**Культура клітин.** Використано культуру клітин з невриноми гасерова вузла щура (НГВЩ-1), індукованої трансплацентарним введенням етиленітразоурини. Перещеплювані культури клітин нирки кроля (RK-13) одержано з колекції музею клітин CDC (Атланта, США). Перещеплювані культури культивували при 37 °С з подачею 5% CO<sub>2</sub> у живильному середовищі, яке складалось з RPMI-1640, 10% фетальної сироватки теляти та антибіотиків.

У дослідженні використовували білих неінбредних мишей масою 14–18 г, яких утримували в стандартних умовах віварію, морських свинок, мурчаків (самців), масою 250–300 г.

Аналіз антивірусної активності потенційних лікарських засобів та специфічності їх дії включає визначення цитотоксичності досліджуваного препарату. Цей показник необхідний для характеристики препарату, визначення хіміотерапевтичного індексу (ХТІ) чи, як прийнято в міжнародній практиці, індексу селективності (ІС). За міжнародним протоколом показником цитотоксичності є ІД<sub>50</sub> (інгібуюча концентрація, що зменшує кількість живих клітин на 50%) або СД<sub>50</sub> (цитотоксична доза, що зменшує ріст клітин на 50%).

Для визначення *максимально переносимої концентрації* (МПК) препаратів використовували клітини RK-13 та MDCK. У досліджах застосовували не менше десяти рядів лунок в плашках з культурою клітин для кожного розведення препарату в живильному середовищі. Плашки з культурами клітин інкубували при 37 °С з подачею 5% CO<sub>2</sub> протягом 5 діб. Щодня дослідні та контрольні культури досліджували з метою встановлення наявності або відсутності ЦПД. Ступінь ЦПД визначали за зміною морфології клітин (округлення, зморщування клітин, відторгнення від поверхні лунок продегенерованих клітин) за 4-плюсовою системою. За МПК препарату вважали його найбільшу кількість, яка не викликала дегенерацію клітин.

*Хіміотерапевтичний індекс* (ХТІ) препарату стосовно ВПГ-1 визначали шляхом встановлення співвідношення МПК до мінімально активної концентрації (МАК), що являє собою мінімальну кількість препарату, яка гальмує розвиток вірусспецифічної ЦПД на 50%. Для визначення МАК тест-вірус у дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл вносили в культуру клітин RK-13 та MDCK і інкубували протягом 1 год при 37 °С. Після адсорбції вірусу на клітинах його видаляли і клітини відмивали живильним середовищем, після чого в підтримуюче середовище (RPMI-1640 + 2% фетальної сироватки) вносили препарат нуклекс у концентраціях від 60 до 1000 мкг/мл. Відсутність ЦПД у досліді, при наявності його в контролі віру-

су, а також різниця інфекційного титру в досліді в порівнянні з контролем вірусу герпесу дозволили розрахувати МАК препарату.

*Антигерпетичну дію* нуклеусу щодо ВПГ-1 вивчали на моделі герпетичного менінгоенцефаліту. Тварин заражали вірусом герпесу шляхом введення в середину мозку в об'ємі 0,03 мл вірусної суспензії. Інфекційну активність вірусу герпесу визначали за летальністю тварин. Дана модель зручна для оцінки вираженості симптоматики, відзначається 100% відтворенням, не потребує додаткових контролей. Розвиток клінічних симптомів починався на 5–6-ту добу з моменту інфікування і досягав максимуму на 13–14-ту добу, далі відмічалось зменшення вираженості симптоматики з наступним клінічним одужанням тварин, що вижили. Наявність гострої герпетичної інфекції підтверджувалась за допомогою імунофлюоресценції. Так, найбільш інтенсивне свічення спостерігалось в тканинах головного мозку (особливо в стовбурових відділах), яке з'являлось через 6–7 діб з моменту інфікування, що відповідає моменту виникнення клінічних ознак захворювання. Летальність тварин, інфікованих ВПГ, становила 100%.

Антигерпетичну активність нуклеусу щодо ВПГ-2 вивчали на моделі генітальної герпетичної інфекції морських свинок, яку відтворювали шляхом зараження останніх вірусмісною рідиною з інфекційним титром  $5,0\text{--}5,5 \lg \text{TCID}_{50}/\text{мл}$  за методикою, запропонованою Маренніковою [7]. Вірусмісну рідину наносили на попередньо скарифіковану шкіру репіс. Скарифікацію проводили за допомогою хірургічного ланцета після того, як тварини були анестезовані ефіром. Розмір поверхні скарифікації дорівнював 4–7  $\text{мм}^2$ . Вірусмісну рідину наносили за допомогою піпетки відразу після скарифікації (з наступним втиранням). Клінічні симптоми експериментального герпесу геніталій реєстрували щодобово перед проведенням лікування і спостерігали протягом всього періоду хвороби. Критеріями оцінки тяжкості інфекційного процесу були поверхня і ступінь специфічних уражень, наявність набряку, гіперемії, орхіт. Максимальна вираженість кожної ознаки становила 4 бали. Спостереження за тваринами проводили протягом 21 доби. Кожна досліджувана група складалася з трьох тварин.

Препарат наносили на скарифіковану і заражену поверхню 1 раз на добу протягом 5 діб. Як референс-препарат використовували мазь віролекс фірми KRKA (Словенія), яку наносили, як і досліджуваний препарат, у вигляді аплікацій на поверхню рани щодобово протягом 5 діб. Лікування нуклексом та віролексом починали через 2 год після інфікування.

*Цитологічний аналіз* проводили в клітинах НГВЩ, чутливих до ВПГ, після фіксації клітин, які вирощували на покривних скельцях, у рідині Шабадашу (яка складається з азотнокислої міді в етиловому спирті та нейтрального формаліну у співвідношенні 9 : 1) протягом 30 хв. Фарбування проводили гематоксилін-еозином за загальноприйнятою методикою. Мітотичний індекс визначали шляхом обчислення 3000–10 000 клітин і виражали в проміле (‰), тобто число мітозів на 1000 клітин. Одночасно визначали наявність патологічних форм мітозів, для чого була використана класифікація, розроблена Бломкіним [8]. Дослідження цитологічних препаратів проводили при об'єктиві  $\times 100$  та  $\times 40$ , окулярі  $\times 10$  у мікроскопі Standard 20, Zeiss.

**Результати та обговорення.** Розрахована МПК нуклеусу на культурі клітин RK-13 становить 5000 мкг/мл. Інгубуюча активність нуклеусу більше  $\lg \text{ID}_{50} > 2$  знаходиться в діапазоні концентрацій від 60 до 1000 мкг/мл, його МАК становить 60 мкг/мл, ХТІ — 83,3. Відповідно до методичних рекомендацій [9], речовину (або препарат) вважають такою, що має антивірусну активність, якщо рівень репродукції вірусу знижується на  $\lg \text{ID}_{50} = 2$  і більше. Це дозволяє віднести нуклекс до високоактивних антивірусних препаратів.

Профілактичну та лікувальну дію препарату нуклекс *in vitro* вивчали на культурі клітин RK-13. Використовували ВПГ-1, штам VC, інфекційний титр 4,0 lg ТЦД<sub>50</sub> та ВПГ-2, штам ВН, інфекційний титр 4,0–5,0 lg ТЦД<sub>50</sub>. При вивченні профілактичної дії препарату його в різних розведеннях вносили в культуру за 24 год до інфікування вірусом, а при дослідженні лікувальної дії — через 24 год після інфікування. Культуру інкубували в термостаті з подачею CO<sub>2</sub> протягом 5 діб, щодня контролюючи за допомогою мікроскопа і відмічаючи репродукцію вірусу за ЦПД на клітини RK-13 у порівнянні з контрольними культурами, де моношар не піддавався ніяким впливам. Морфологічно ЦПД ВПГ на клітини виявляється в утворенні симпластів або округлих клітин у сполученні з появою гігантських багатоядерних клітин.

Через 5 діб збирали культуральне середовище з лунок плашок і в ньому визначали інфекційний титр у кожній пробі при профілактичній і лікувальній дії препарату. Аналіз одержаних результатів з визначення репродукції ВПГ-1 та ВПГ-2 (табл. 1) свідчить про те, що нуклекс має високу протигерпетичну активність в широкому діапазоні концентрацій — від 0,6 до 10 мг/мл, як при профілактичній, так і при лікувальній схемах введення препарату в культуру клітин RK-13.

У клітинах НГВЦ, заражених вірусом герпесу та оброблених нуклексом вивчали мітотичний режим при профілактичній та лікувальній схемах введення препарату в концентрації 0,1 та 1 мг/мл. Як видно з результатів дослідження (табл. 2), при профілактичній схемі введення нуклекс у концентрації 0,1 мг/мл запобігав зміні мітотичного режиму клітин. Показник мітотичної активності в дослідних групах та в контрольній (інтактні клітини) майже не відрізнялися. Те ж саме реєструвалося і по показниках патологічних форм мітозів. Отже, у культурі клітин НГВЦ, заражених ВПГ, препарат нуклекс у дозі 0,1 мг/мл при профілактичній дії та в дозах 0,1 та 1 мг/мл при лікувальній дії не справляв негативного впливу на рівень мітотичного індексу та кількість патологічних форм мітозу.

Антигерпетичну активність нуклексу в експериментах *in vivo* вивчали на моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту на білих безпородних мишах. Препарати нуклекс у дозі 0,5 та

Таблиця 1. Профілактична та лікувальна дія нуклексу на репродукцію ВПГ-1 та ВПГ-2 у культурі клітин RK-13

Концентрація нуклексу, мг/мл	ВПГ-1		ВПГ-2	
	Інфекційний титр, lg ТЦД <sub>50</sub>	Пригнічення, lg ТЦД <sub>50</sub>	Інфекційний титр, lg ТЦД <sub>50</sub>	Пригнічення, lg ТЦД <sub>50</sub>
Профілактична дія				
10	1,0	3,0	1,0	3,0
5	1,0	3,0	1,0	3,0
2,5	1,0	3,0	0	4,0
1,25	1,0	3,0	0	4,0
0,6	2,0	2,0	0	4,0
Контроль вірусу	4,0		4,0	
Лікувальна дія ВПГ-1				
10	4,0	0	1,0	4,0
5	2,0	2,0	1,0	4,0
2,5	1,0	3,0	1,5	3,5
1,25	1,0	3,0	0	5,0
0,6	0	3,0	0	5,0
Контроль вірусу	4,0	—	5,0	

5 мг/мл і віролекс у дозі 10 мг/кг вводили по 0,2 мл внутрішньочеревно через 24 год після зараження вірусом герпесу. Показано, що в дозі 0,5 мг/кг нуклекс мав високу лікувальну ефективність, його індекс ефективності при цьому становив 41,2, тобто був майже на рівні стандартного препарату віролекс (50,0).

Антивірусну активність нуклексу досліджували також на моделі генітального герпесу у морських свинок. Лікування проводили нуклексом у дозі 0,1 та 1 мг/кг маси до та після інфікування вірусом герпесу, як контроль використовували віролекс. Усього в досліді було шість груп тварин: тварини, яких заражали лише вірусом герпесу; тварини, яких заражали вірусом герпесу та лікували віролексом; тварини, яких заражали вірусом герпесу та лікували аплікаціями препарату нуклекс у дозі 1,0 мг/кг маси; тварини, яких заражали вірусом герпесу і лікували нуклексом у концентрації 0,1 мг/кг маси; тварини, яких обробляли нуклексом у дозі 1,0 мг/кг маси та заражали вірусом герпесу; тварини, яких обробляли нуклексом у дозі 0,1 мг/кг маси та заражали вірусом герпесу. Результати дослідження показали, що при профілактичній дії препарату в дозах 0,1 та 1,0 мг/кг маси тварини середня інтенсивність вираженості захворювання (СІВЗ) дорівнювала нулю, а індекс лікувальної дії (ІЛД) становив 100%, тоді як аналогічні показники для віролексу були значно нижчими (табл. 3). Ефективність лікування тварин нуклексом після зараження вірусом виявилася також значно вищою, ніж при застосуванні стандартного препарату віролекс: показник СІВЗ для нуклексу становив 14,0, для віролексу — 22,0, а ІЛД — 73,2 та 56,0% відповідно.

Отже, відповідно до результатів дослідження, нуклекс має високу противірусну активність в широкому діапазоні концентрацій як при профілактичній, так і при лікувальній схемах введення і значно перевищує аналогічний показник віролексу.

Таблиця 2. Вплив нуклексу на мітотичний режим клітин НГВЩ, заражених ВПГ

Схема досліді	Обробка і зараження клітин, доза, мг/мл	Мітотичний індекс, %	Аномальні мітози, %
Профілактика	Нуклекс, 1,0 + ВПГ	8,6	19,0
	Нуклекс, 0,1 + ВПГ	19,4	19,3
	ВПГ	8,7	35,8
	Інтактні клітини	20,8	19,4
Лікування	ВПГ + нуклекс, 1,0	20,3	18,0
	ВПГ + нуклекс, 0,1	22,0	19,1
	ВПГ	6,0	38,3
	Інтактні клітини	21,6	17,5
	Нуклекс, 1,0	19,9	21,3

Таблиця 3. Ефективність аплікацій нуклексу на моделі генітального герпесу

Препарат, доза, мг/кг	Тривалість захворювання, днів	СІВЗ	ІЛД, %	P
Профілактика				
Нуклекс, 1,0	0	0	100	> 0,001
Нуклекс, 0,1	0	0	100	> 0,001
Віролекс	5,0	10	82	> 0,001
Лікування				
Нуклекс, 1,0	7	14	73,2	> 0,001
Нуклекс, 0,1	5	14	73,2	> 0,001
Віролекс	9,75	22	56,0	> 0,001
Контроль вірусу	15	56	0	—

1. *Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций.* – Москва, 2004. – С. 3–130.
2. *Никитина Е. Б., Климova P. P., Кулагин В. И., Куц А. А.* Выявление ВПГ на разных стадиях генитальной герпетической инфекции с помощью моноклональных антител // *Инфекции, передающиеся половым путем.* – 2000. – № 4. – С. 17–21.
3. *Руденко А. В., Кругликов В. Т.* Герпес и его роль в патологии у женщины // *Здоровье женщины.* – 2001. – **2(6)**. – С. 42–46.
4. *Ершов Ф. И.* Антивирусные препараты. – Москва: Медицина, 1998. – 187 с.
5. *Порва Ю. I., Ткачук З. Ю., Рибалко С. Л.* Антивірусна активність препарату Нуклекс® на клітинній моделі вірусу гепатиту С // *Вісн. фармакології та фармації.* – 2010. – № 7–8. – С. 10–16.
6. *Ткачук З. Ю., Рибалко С. Л., Жаркова Л. Д., Старосила Д. Б., Семернікова Л. I.* Антигрипозна активність препарату нуклекс // *Доп. НАН України.* – 2010. – № 9. – С. 191–196.
7. *Маренникова С. С., Мацевич Г. Р., Чекунова Э. В. и др.* Разработка и практическое использование новых экспериментальных моделей разных форм герпетической инфекции // *Вопр. вирусологии.* – 1986. – № 1. – С. 59–65.
8. *Блюмкин В. Н., Жданов В. М.* Влияние вирусов на хромосомный аппарат и деление клеток. – Москва: Медицина, 1973. – С. 67–70.
9. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації.* – Київ: Авіцена, 2001. – С. 371–396.

*Институт молекулярной биологии и генетики*

*НАН Украины, Київ*

*Институт эпидемиологии та інфекційних хвороб*

*ім. Л. В. Громашевського, Київ*

*Надійшло до редакції 17.11.2010*

**Z. Yu. Tkachuk, S. L. Rybalko, S. T. Diadiun, D. B. Starosyla**

### **Antiherpetic activity of Nuclex®**

*Nuclex® appears to be an active antiherpetic agent. In vitro, its virus-inhibiting activity lies within the range of 60 to 1,000 µg/ml, its minimal active concentration (MAC) is 60 µg/ml, maximum tolerance concentration (MTC) is 5,000 µg/ml, and its chemotherapeutic index is 83.3. The in vitro effectiveness of Nuclex® in prophylactic and therapeutic regimens of administration is within a broad range of concentrations from 0.6 to 10 mg/ml. Nuclex® in prophylactic dose of 0.1 mg/ml and in therapeutic dose of 1 mg/ml did not adversely affect the mitotic index and the amount of pathological mitoses. In a model of herpetic meningoencephalitis, the therapeutic regimen of intraperitoneal administration of 0.5 mg/kg of Nuclex® resulted in an effectiveness index of 41.2. Nuclex® appears to be the most effective when used topically in a model of genital herpes. In prophylactic regimen of administration of 0.1 mg/ml of Nuclex® and in therapeutic regimen of administration of 1.0 mg/ml of Nuclex®, the therapeutic activity index (TAI) constituted 100% and 73.2%, respectively. In animal studies, Nuclex® appears to be superior to Virolex® used as the referent agent.*