

Теоретические и экспериментальные исследования

УДК 578.832

**А. С. БАБЕНКО, А. П. БОГОЯВЛЕНСКИЙ, А. С. ТУРМАГАМБЕТОВА, Н. С. СОКОЛОВА,
П. Г. АЛЕКСЮК, М. С. АЛЕКСЮК, И. А. ЗАЙЦЕВА, В. Э. БЕРЕЗИН**

(РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Алматы, Республика Казахстан)

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА «КАМЕПИЛ»

Аннотация. Несмотря на большие достижения в современной медицине и эпидемиологии, на сегодняшний день вирус гриппа по прежнему представляет серьёзную проблему, вызывая ежегодные эпидемические вспышки и причиняя большой экономический ущерб. Одним из перспективных направлений создания новых антивирусных препаратов для борьбы с гриппом является поиск соединений растительной природы, блокирующих ферментативную активность вирусов. Целью настоящей работы являлось изучение противовирусных свойств препарата «Камепил», представляющего собой комплекс растительных соединений, обогащенный галлатами.

В работе проведено сравнительное изучение противовирусных свойств препарата «Камепил» и показано, что данный препарат обладает выраженной противовирусной активностью, превышающей антивирусную активность таких коммерческих препаратов, как амизон и амиксин. Установлено, что в дозе 400 мкг на эмбрион препарат «Камепил» может снижать инфекционность вируса гриппа более, чем на 4,0 Ig ЭИД₅₀.

Ключевые слова: грипп, растительный экстракт, галлаты, антивирусный препарат, противовирусная активность.

Tірек сөздер: тұмау, өсімдік экстракти, галлаттар, вирус қарсы препарат, вирусқа қарсы белсенділік.

Keywords: flu, plant extract, gallates, an antiviral drug, antiviral activity.

Вирус гриппа является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, вызывающих ежегодные сезонные волновые или двухволновые эпидемические вспышки и приводящих не только к массовым госпитализациям и к летальным исходам, но и наносящих значительный экономический ущерб [1]. Поэтому на фармацевтическом рынке любой страны можно найти большое количество противогриппозных препаратов, обладающих симптоматическим или этиотропным механизмами действия.

В последнее десятилетие для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний все шире используются фитосредства [2-5]. При этом около 40% лекарственных противовирусных средств для нужд практического здравоохранения являются препаратами растительного происхождения. Так, по данным авторов [6, 7] годовой экономический эффект только при применении препарата «настойки эхинацеи пурпурной» мог бы составить в целом по России около 30 млрд. рублей, «экстракта расторопши, жидкого» – 15 млрд. рублей.

Следует отметить, что достаточно слабый арсенал противовирусных препаратов является лишь одной стороной проблемы. Другой, не менее важной составляющей этой проблемы является лекарственная устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний, что приводит к снижению или полной потере эффективности лекарственной терапии и, соответственно, к необходимости поиска новых медикаментозных средств [1].

Все возрастающий интерес к растительным лекарственным средствам обусловлен прежде всего тем, что при рациональном применении фитопрепараты сочетают в себе хороший терапевтический эффект и относительную безвредность.

Поиск новых соединений, блокирующих ферментативную активность вирусов остается одним из наиболее перспективных направлений подобных исследований. Это обусловлено в первую

очередь тем, что активные центры ферментов обладают достаточно низким коэффициентом изменчивости.

В отношении вируса гриппа хорошей мишенью для антивирусной терапии может являться фермент нейраминидаза – поверхностный гликопротеидный антиген вирусной частицы, у которого структура активного центра консервативна не только между подтипами, но и типами вируса гриппа. По механизму действия нейраминидаза вируса гриппа ответственна за ряд важных процессов репродукции, связанных с высвобождением вирусной частицы из зараженной клетки-хозяина. Подобное обстоятельство стало основой для разработки эффективных противовирусных препаратов, блокирующих развитие инфекции на стадии выхода вируса из клетки. На сегодняшний день установлена группа соединений пяти- и шестичленного цикла, подавляющих активность вирусного фермента. Основным положением дизайна новых соединений является наличие не менее трех заместителей ядра молекулы.

Целью настоящей работы явилось изучение противовирусных свойств препарата «Камепил», представляющего собой смесь полифенольных соединений, обогащенных галлатами, обладающих способностью подавлять нейраминидазную активность вируса гриппа.

Материалы и методы. Антивирусную активность препарата исследовали на модели вируса гриппа птиц, штамм A/крячка/Южная Африка/1/61(H5N3) и вируса гриппа человека, штамм A/Алматы/8/98 (H3N2). Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10–11 дневных куриных эмбрионов в течение 36–48 часов при 37°C.

Антивирусную активность препарата определяли при заражении куриных эмбрионов двумя способами:

а) ингибиование репродукции вируса определяли при одновременном инокулировании в куриные эмбрионы исследуемого препарата в разных концентрациях и вируса в количестве 100 ЭИД₅₀ с последующим определением титра гемагглютинации;

б) вирулицидную активность определяли путем обработки вирусодержащего материала препаратом при 37°C с последующим титрованием инфекционности обработанного материала. Инфекционный титр вирусов определяли по методу Reed и Muench [8,9].

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью критерия Стьюдента [10].

Результаты и обсуждение

Вирусингибирующие свойства препарата «Камепил» изучали при двукратных разведениях в интервале доз от 10 мкг до 5 мг на эмбрион. Установлено, что начиная от дозы 100 мкг на эмбрион препарат «Камепил» полностью подавляет репродукцию вирусов гриппа A/крячка/Южная Африка/1/61(H5N3) и A/Алматы/8/98 (H3N2) (рисунок 1).

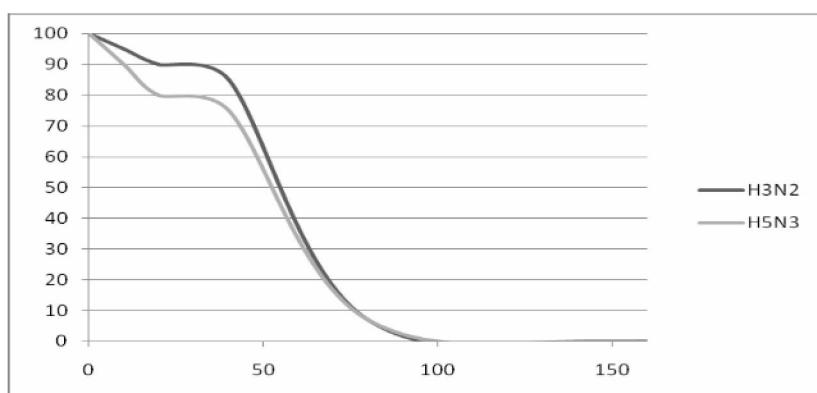


Рисунок 1 – Вирусингибирующая активность растительного препарата «Камепил». По оси ординат дан процент репродукции вируса, по оси абсцисс – доза препарата в мкг на эмбрион

В дальнейших исследованиях проводилось сопоставление вирусингибирующей активности препарата «Камепил» в дозе 100 мкг на эмбрион с вирусингибирующей активностью коммерческих противогриппозных препаратов амизон, амиксин, ремантадин и тамифлю (рисунок 2).

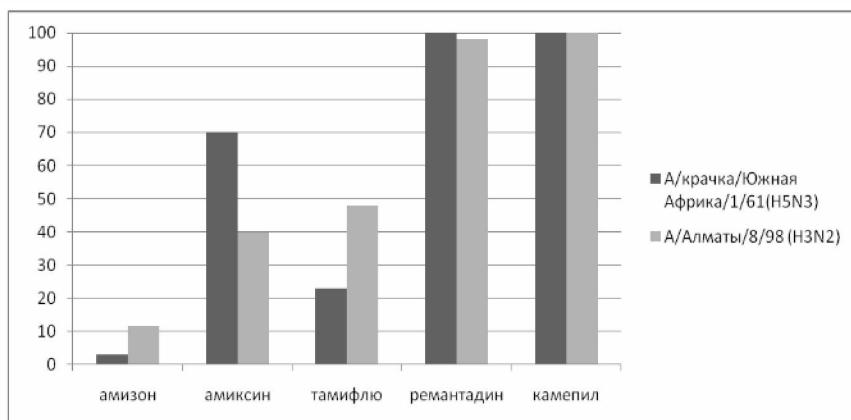


Рисунок 2 – Вирусингибирующая активность препарата «Камепил» в сравнении с вирусингибирующей активностью коммерческих противогриппозных препаратов. По оси ординат представлен процент подавления 100 инфекционных доз вируса гриппа, по оси абсцисс – различные противовирусные препараты

Показано, что в отношении изученных штаммов вируса гриппа, вирусингибирующие свойства препарата «Камепил» не уступают антивирусной активности ремантадина и превышают антивирусное действие таких препаратов, как амизон, амиксин и тамифлю.

Также было проведено изучение вирулицидной активности препарата «Камепил». Показано, что в дозе 400 мкг на эмбрион препарат «Камепил» способен подавлять инфекционную активность вируса гриппа, более чем на 4,0 Ig ЭИД₅₀ (рисунок 3).

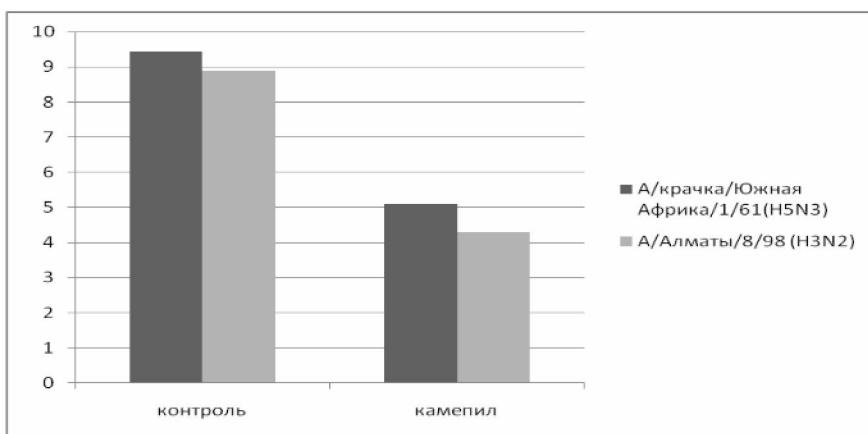


Рисунок 3 – Изучение вирулицидной активности препарата «Камепил». По оси ординат дана инфекционность вируса гриппа в Ig ЭИД₅₀, по оси абсцисс – различные штаммы вируса гриппа

Заключение. Результаты выполненных исследований свидетельствуют о наличии выраженного вирусингибирующего и вирулицидного действия растительного препарата «Камепил» в отношении вируса гриппа А.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Monto A.S. Antivirals and influenza: frequency of resistance // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2008. – N 10. – P. S110-122.
- 2 Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. – Новосибирск: Наука, 1992. – 153 с.
- 3 Самылина И.А., Грицаенко И.С., Горчакова Н.К. Основные направления исследований лекарственных растений на современном этапе // Современные аспекты изучения лекарственных растений: научные труды. – М., 1995. – Т. 34. – С. 3-6.
- 4 Хобракова В.Б., Аюшева С.Ц. Влияние милдроната йодистого на состояние иммунной системы организма // Сиб. мед. журнал. – Иркутск, 2006. – № 1. – С. 67-69.
- 5 Sreejayan Nair, Rao Mysore N.A. Free radical scavenging activity of curcuminoids // Arzneim-Forsch. – 1996. – Vol. 46, N 2. – P. 169-171.
- 6 Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень). – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2004. – 292 с.
- 7 Быков В.А., Запечочная Г.Г., Куркин В.А. Родиола розовая (Rhodiola rosea L.): традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (обзор) // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т. 33, № 1. – С. 28-37.

- 8 Шнейдер М.А. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств. – Минск: Наука, 1977. – 150 с.
9 Reed L., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints // Amer. J. Hyg. – 1938. – Vol. 27. – P. 493-497.
10 Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Наука, 1975. – 295 с.

REFERENCES

- 1 Monto A.S. Antivirals and influenza: frequency of resistance. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2008**, N 10. P. S110-122.
- 2 Nikolaev S.M. Rastitel'nye lekarstvennye preparaty pri povrezhdeniiakh hepatobiliarnoi sistemy. Novosibirsk: Nauka, 1992. 153 s. (in Russ).
- 3 Samylina I.A., Gritsaenko I.S., Gorchakova N.K. Osnovnye napravleniya issledovanii lekarstvennykh rastenii na sovremennom etape. *Sovremennye aspekty izuchenii lekarstvennykh rastenii: Nauchnye trudy. M.* **1995**. T. 34. S.3-6 (in Russ).
- 4 Khobrakova V.B., Aiusheeva S.Ts. Vliianie mildronata iodistogo na sostoianie immunnoi sistemy organizma. *Sib. med. zhurnal. Irkuts.* **2006**. N 1. S. 67-69 (in Russ).
- 5 Sreejayan Nair, Rao Mysore N.A. Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneim-Forsch.* **1996**. Vol. 46, N 2. P. 169-171.
- 6 Saratikov A.S., Krasnov E.A. Rodiola rozovaia (zolotoi koren'). Tomsk: Izd-vo Tomsk. un-ta, 2004. 292 s. (in Russ).
- 7 Bykov V.A., Zapesochnaia G.G., Kurkin V.A. Rodiola rozovaia (Rhodiola rosea L.): traditsionnye i biotekhnologicheskie aspekty poluchenii lekarstvennykh sredstv (obzor). *Khim.-farm. zhurnal.* **1999**. T. 33, N 1. S.28-37 (in Russ).
- 8 Shneider M.A. Metodicheskie voprosy nauchnoi razrabotki protivovirusnykh sredstv. Minsk: Nauka, 1977. 150 s. (in Russ).
- 9 Reed L., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Amer. J. Hyg.* **1938**. Vol. 27. P. 493-497. (in Russ).
- 10 Urbakh V.Iu. Statisticheskii analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniakh. Moskva: Nauka, 1975. 295 s. (in Russ).

Резюме

А. С. Бабенко, А. П. Богоявлensкий, А. С. Тұрмагамбетова, Н. С. Соколова,
П. Г. Алексюк, М. С. Алексюк, И. А. Зайцева, В. Э. Березин

(КР БжФМ ФК «Микробиология және вирусология институты» РМК , Алматы, Қазақстан Республикасы)

«КАМЕПИЛ» ПРЕПАРАТЫНЫҢ ВИРУСТАРҒА ҚАРСЫ ҚАСИЕТІ

Үлкен жетістіктерге кармастан қазіргі заман медицинасы мен эпидемиологиясында тұмау вирусы өзекті мәселе болып отыр, әр жыл сайын эпидемиологиялық індегі тұтануы үлкен экономикалық шығынға алып келді. Вирустардың ферменттік белсенділігін блокадалайтын есімдік қосылыстарынан құралған тумауға қарсы қарсусынан вируска қарсы жаңа препараттарды іздең табу болашағы зор бірден бір бағыт болып табылады. Жұмыстың мақсаты – галлаттармен байытылған есімдік қосылыстары кешенінен тұратын вирустарға қарсы «Камепил» препаратының қасиетін танып білу.

Жұмыста «Камепил» препаратының тұмауға қарсы қасиетін салыстырмалы зерттеу амизон және амиксин сиякты коммерциялық препараттарға қарағанда ұтауға қарсы белсенділігінің жоғары екені көрсетілді. 400 мкг мөлшердегі эмбрионға «Камепил» препараты тұмау вирусы инфекциясын 4 Lg ЭИД 50-ге төмендете алатыны анықтаған.

Тірек сөздер: тұмау, есімдік экстракти, галлаттар, вирус қарсы препарат, вируска қарсы белсенділік.

Summary

A. P. Bogoyavlenskiy, A. S. Turmagambetova, N. S. Sokolova,
P. G. Alexyuk, M. S. Alexyuk, I. A. Zaitseva, V. E. Berezin

(«Institute of microbiology and virology» CS MES RK, Almaty, Republic of Kazakhstan)

ANTIVIRAL PROPERTIES OF PREPARATION «CAMEPIL»

Despite the great achievement in modern medicine and epidemiology, today influenza virus still poses a serious problem, causing annual outbreaks and causing enormous economic damage. The most promising way to create new antiviral preparations to fight the influenza is to find new compounds of plant origin, blocking the enzymatic activity of viruses. Therefore, the aim of this work is to study the antiviral properties of the preparations «Camepil», which is a plant extract enriched gallate .

A comparative study of the antiviral properties of the plant preparation «Camepil» was investigated. It is shown that the preparation «Camepil» has pronounced antiviral properties exceeding commercial preparations amizon and amiksin . Established that a dose of 400 micrograms per embryo preparation «Camepil» can reduce the infectivity of influenza virus EID50 for more than 4 Lg.

Keywords: flu, plant extract, галлаты, an antiviral drug, antiviral activity.

Поступила 25.12.2013 г.