

УДК 616.9—085.281+615.31

Р. А. ТЕР-ПОГОСЯН, Ж. Ц. ВАРТЕВАНЯН, Л. А. КАМАЛЯН, Б. В. ДУБОВИК,
А. Л. ҚАРТАШЕВА, В. С. ЭТЛИС

ОБ АНТИВИРУСНОМ ДЕЙСТВИИ СОПОЛИМЕРОВ ПИРАНА

Изучалось антивирусное действие сополимеров пирана в культуре ткани, куриных эмбрионах и в организме мышей. Результаты экспериментов показали, что все испытанные сополимеры пирана (90а, 132, 137, 168) обладают определенной активностью в отношении вируса осповакцины, о чем свидетельствует подавление репродукции вируса как в культуре ткани, так и в куриных эмбрионах. Антивирусное действие всех препаратов в куриных эмбрионах было более выраженным, чем в культуре ткани. Иные результаты получены с вирусом гриппа: препараты не влияли на его репродукцию в куриных эмбрионах, но один из них (90а) значительно увеличивал выживаемость зараженных вирусом гриппа мышей.

За последние годы внимание исследователей все больше привлекает изучение антивирусных свойств ряда синтетических соединений. Так, исследованиями ряда авторов [1, 2, 4—7] показана активность синтетических полианионов, в том числе и сополимеров пирана, в отношении ряда вирусных инфекций, связанная в основном с индукцией этими препаратами интерферона. Представляют интерес и данные, свидетельствующие о противоопухолевой эффективности синтетических полианионов, в частности сополимеров пирана [3, 8, 9].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об актуальности изучения характера и механизмов действия этих препаратов в отношении вирусов и вызываемых ими процессов. В связи с этим задачей настоящей работы явилось изучение антивирусного действия сополимеров пирана в организме животных, куриных эмбрионах и культуре ткани.

Нами проведены опыты на белых мышах, куриных эмбрионах и культуре ткани (фибробласты эмбрионов курицы—ФЭК и человека—ФЭЧ и клетки почки новорожденного кролика—КПК).

Испытывалась антивирусная активность 4 сополимеров пирана (90а, 132, 137, 168) в отношении вирусов осповакцины (ВО), гриппа (ВГ, тип А, штамм PR-8) и обычного герпеса, штамм К. Препараты вводились в культуру ткани в дозах от 0,01 до 4 мг%, в куриные эмбрионы, в аллантоисную полость и на хорионаллантоисную оболочку (ХАО)—0,2 и 2,0 мг и мышам—внутрибрюшинно в дозе 2,5 мг. В качестве ВО применяли оспенный детрит серии 443, полученный из НИИВП и адаптированный к клеткам использованных тканевых культур. ВО наносили на ХАО куриных эмбрионов по Вествуду [10] в разведениях 10^{-3} — 10^{-4} . В опытах использовали лиофилизированный вирус гриппа, полученный из Института вирусологии им. Ивановского, после двукратного пассирования его через куриные эмбрионы с титром в реакции гемагглютина-

ции (РГА) 1:320. Вирус вводился в аллантоисную полость куриных эмбрионов в разведении 10^{-1} и мышам — в нос в дозе, вызывающей гибель почти 90% животных в течение 14 дней. Вирус герпеса (штамм К) использовали в виде суспензии мозга зараженных мышей в дозе, вызывающей 100%-ную гибель животных при интрацеребральном введении. Об антивирусном эффекте препаратов судили по подавлению цитопатического действия (ЦПД) вируса в клетках культур тканей, ингибции репродукции вируса в куриных эмбрионах и увеличению выживаемости зараженных мышей.

Антивирусная активность препаратов в культуре ткани. Антивирусные свойства препаратов испытывали в отношении 100 и 10 ТЦД₅₀ (тканевых цитопатогенных доз) вируса осповакцины, внося препараты в культуру ткани или одновременно с вирусом, или за 24 часа до его инокуляции.

В предварительных опытах было установлено действие самих препаратов на клетки культур. Были испытаны следующие дозы препарата: 0,01, 0,05, 0,1, 1,0, 2,0, 4,0 мг. Дозы до 1,0 мг включительно или не влияли на клетки в течение 7 дней наблюдения, или вызывали некоторое разрежение пласта и округление клеток, тогда как дозы 2,0 и 4,0 мг вызывали достаточно выраженную дегенерацию клеток и в дальнейшем нами не использовались. Действие указанных доз препаратов на эмбриональные клетки ФЭК и ФЭЧ было более выражено, чем на клетки КПК.

Результаты изучения действия различных доз препарата 90а на развитие ВО в культуре ткани показали, что лишь доза в 1 мг при введении за 24 часа до заражения предотвращала действие 10 ТЦД₅₀ ВО. При одновременном введении вируса и препарата после предварительного контакта их в течение часа при 37°C репродукция вируса в опытных и контрольных пробирках была одинаковой, что позволяет исключить возможность непосредственного действия препарата на вирус. В связи с полученными данными в дальнейших опытах все препараты испытывались лишь в дозе 1 мг и при условии введения в культуру за 24 часа до инокуляции вируса. Результаты опытов представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, во всех испытанных культурах препараты подавляли репродукцию ВО при заражающей дозе 10 ТЦД₅₀.

Антивирусная активность препаратов в куриных эмбрионах. Нами изучалось действие препаратов на развитие вирусов осповакцины и гриппа. В первых опытах было исследовано действие препарата 90а при введении его в дозах 0,2 и 2 мг за 24 часа или одновременно с заражением вирусом. Последний применялся в разведениях 10^{-3} и 10^{-4} , обуславливающих развитие на ХАО в среднем соответственно 129 и 54 бляшек. Полученные данные указывают на эффективность действия дозы в 2,0 мг при внесении препарата за 24 часа до заражения обоими разведениями вируса. Исходя из этих данных, активность остальных препаратов исследовали в тех же условиях.

Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 1
Влияние сополимеров пирана на репродукцию
ВО в культуре ткани

Препараты	Культура ткани	Степень ЦПД при дозе вируса	
		100 ТЦД ₅₀	10 ТЦД ₅₀
90а	ФЭК	+++	—
	ФЭЧ	+++	—
	КПК	++	—
132	ФЭК	+++	—
	ФЭЧ	+++	—
	КПК	++++	—
137	ФЭК	+++	+
	ФЭЧ	+++	—
	КПК	+++	—
168	ФЭК	+++	—
	ФЭЧ	+++	—
	КПК	++	—

Примечание: +, ++, +++, ++++ степень ЦПД.

Таблица 2
Влияние сополимеров пирана на репродукцию
ВО в куриных эмбрионах

Препараты	Число бляшек на ХАО при дозе вируса	
	10 ⁻³	10 ⁻⁴
90а	40	24
132	51	25
137	45	27
168	44	20
Контроль вируса	129	54

Итак, все исследуемые препараты вызывали двукратное уменьшение репродукции вируса по сравнению с контролем. Необходимо отметить, что сами препараты в дозе 2,0 мг не влияли на жизнеспособность и развитие эмбрионов.

Иные результаты были получены с вирусом гриппа при введении препаратов за 24 часа до инокуляции вируса. Титры ВГ (судя по РГА) в контроле и опытах мало отличались, достигая уровня 1:160—1:320. Следовательно, ни один из испытанных препаратов не влиял на размножение ВГ в эмбрионах.

Опыты на мышах. Препарат 90а в дозе 2,5 мг вводили мышам внутривентриально за 24 часа до интраназального заражения их ВГ. О течении и исходе экспериментальной гриппозной инфекции судили по выживаемости мышей и степени репродукции вируса в легких.

Данные о выживаемости мышей контрольных и опытной групп представлены в табл. 3.

Таблица 3
Влияние препарата 90а на исход экспериментальной гриппозной инфекции

Группы мышей	Число мышей	Из них выжило	% выживаемости
I ВГ	120	15	12,5
II 90а+ВГ	125	60	48
III 90а	20	20	100

Согласно данным таблицы, препарат 90а вызывает четырехкратное увеличение выживаемости мышей по сравнению с контролем. При определении степени репродукции вируса в организме путем заражения куриных эмбрионов экстрактами легких мы не выявили разницы в титрах вируса в контроле и опыте, что совпадает с результатами, полученными на куриных эмбрионах.

Мы пытались также установить действие препаратов на экспериментальную инфекцию мышей, вызванную вирусом обычного герпеса человека. Препарат вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 2,5 мг за 24 часа до инокуляции в мозг вируса герпеса.

Как показали результаты опыта, ни один из препаратов не влиял на течение и исход вызванного вирусом энцефалита: в опыте, как и в контроле, отмечалась 100%-ная гибель мышей.

В свете полученных данных представляется перспективным выяснение механизма действия сополимеров пирана, в частности, их способности к индукции интерферона.

Выводы

1. Испытанные сополимеры пирана обладают определенной активностью в отношении вируса осповакцины. Антивирусное действие всех препаратов в куриных эмбрионах было более выраженным, чем в культуре ткани.

2. Изученные сополимеры пирана не влияли на репродукцию вируса гриппа в куриных эмбрионах, но один из них (90а) увеличивал резистентность мышей к экспериментальной гриппозной инфекции.

Сектор радиобиологии МЗ Арм. ССР,
Институт медицинской радиологии
АМН СССР

Поступила 24/IV 1975 г.

Բ. Ա. ՏԵՐ-ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ժ. Յ. ՎԱՐԴԵՎԱՆՅԱՆ, Լ. Ա. ՔԱՄՐԱՅԱՆ, Բ. Վ. ԳՈՒՐՈՎԻԿ,
Ա. Լ. ԿԱՐՏԱՌՈՎԱ, Վ. Ս. ԷՏԻՍ

ՊԻՐԱՆԻ ՍՈՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐԻ ՀԱԿԱՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատանքում ուսումնասիրվել է հյուսվածքային կուլտուրայում, հավի սաղմում և մկների օրգանիզմում պիրանի սոպոլիմերների հակավիրուսային ազդեցությունը: Փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ բոլոր փորձարկված պիրանի սոպոլիմերները (90ա, 132, 137, 168) օժտված են վակցինայի վիրուսի հանդեպ որոշակի ակտիվությամբ: Ինչպես հյուսվածքային կուլտուրայում, այնպես էլ հավի սաղմում: Գրիպի վիրուսի հանդեպ փորձարկելիս, այդ պրեպարատները բոլորովին չեն ազդել հավի սաղմում վիրուսի ռեպրոդուկցիայի վրա, բայց դրանցից մեկը (90ա) զգալիորեն բարձրացրել է գրիպի վիրուսով վարակված մկների ապրելունակությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Campbel J. B., Colter J. S. Virology, 1965, 25, 608.*
2. *De Clercq E., De Somer P. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1969, 132, 2, 699.*
3. *Hirsch M. S., Black P. H., Wood M. L., Monaco A. P. The J. of Immunol., 1973, 111, 1, 91.*
4. *Kleinschmidt W. J. Ciba Found. Symp. Interferons, Little Brown, Boston. Massachusetts, 1968, 61.*
5. *Merigan T. C. Nature, 1967, 214, 5086, 416.*
6. *Merigan T. C., Finkelstein M. S. Virology, 1968, 35, 363.*
7. *Merigan T. C., Regelson W. New Engl. J. Med., 1967, 277, 1283.*
8. *Regelson W. Proc. Intern. Symp. Atheros. Retic. Endot. System. Italy, Sept. 1966.*
9. *Regelson W. Proc. Intern. Symp. Atheros, Retic. Endot. System. Lake Como, Italy, 1967.*
10. *Westwood I. C., Phipps P. H., Boulter E. A. J. Hygiene. 1957, 55, 1, 123.*