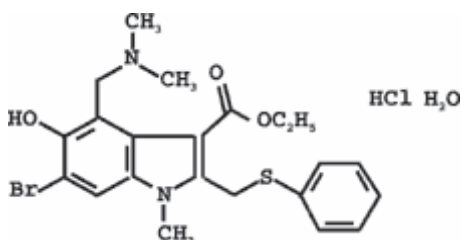


Молекулярно-биологические особенности действия Арбидола — нового противовирусного препарата

№ 12 | 2002



Арбидол — новый противовирусный препарат, эффективный в отношении вирусов гриппа А и В. Молекулярно-биологические особенности действия Арбидола определяются его способностью подавлять репродукцию вируса на ранних стадиях, действие

препарата реализуется при изменении регуляции клеточного метаболизма. Препарат отличается от Ремантадина по молекулярному механизму противовирусного действия.

Арбидол — 1-метил-2-фенилтиометил-3-карбоэндокси-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдола, гидрохлорид, моногидрат, (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>OS(HCl(H<sub>2</sub>O))) — противовирусный препарат, созданный в ЦХЛС ВНИХФИ.

В настоящей работе приведены данные о молекулярном механизме противовирусного действия Арбидола. Как известно, механизм репродукции вируса гриппа уникален, поскольку предусматривает специфическую кооперацию вирусных и клеточных факторов.

Методом ВЭЖХ показано, что Арбидол проникает в неизменном виде как в незараженные, так и в зараженные клетки и определяется в ядерной и в цитоплазматической фракциях.

Выявленная локализация Арбидола в клеточном ядре связана с воздействием препарата на один из этапов синтеза клеточных и вирусспецифических макромолекул.

Нарушенный синтез клеточных макромолекул обратим и быстро восстанавливается при прекращении действия препарата. Показано, что угнетение синтеза ДНК происходит уже через 15 минут после его введения, достигая максимума к 30 минутам. Синтез РНК ингибируется медленнее, эффект нарастает в течение 24 часов.

Арбидол не образует комплекса с ДНК и не проявляет интеркалирующих свойств.

Под влиянием Арбидола происходит индукция выработки интерферона в культуре клеток ФЭК, в сыворотке крови мышей, которая сравнима с активностью препарата дс-РНК фага RF2.

Использование флюоресцентномеченного вируса позволило изучить влияние Арбидола в сравнении с Ремантадином на эти процессы. В присутствии Арбидола (50 мкг/мл) при рН 5,0 наблюдается значительное ингибирование расцветивания флюоресцензии (РФ). Такое же ингибирование РФ при рН 5,0 происходит в присутствии Ремантадина (25 мкг/мл).

Добавление к реакционной среде Арбиола в концентрации 50 мкг/мл при рН 7,4 также вызвало уменьшение РФ. Ремантадин в концентрациях 25-1000 мкг/мл не оказывал подавляющего действия на РФ.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что Арбидол ингибирует слияние липидной оболочки вируса с плазматическими мембранами клетки, происходящее снаружи и индуцируемое низким уровнем рН 5,0, а также слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, происходящее внутри клеток в физиологических условиях при рН 7,4. Ремантадин, в отличие от Арбидола, ингибирует только слияние липидной оболочки вируса с плазматическими мембранами клеток, не действуя на слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом.

Общепризнано, что в физиологических условиях в клетках при репродукции вируса гриппа высвобождение нуклеокапсида происходит внутри эндосом. Данные литературы и полученные результаты позволяют предположить, что вирусингибирующий эффект Арбидола связан со стадией репродукции вируса — слиянием липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, происходящим внутри клеток при рН 7,4. Поэтому нами было изучено влияние различных концентраций Арбидола на этот процесс. Полученные результаты показывают, что ингибирование величины РФ начиналось при концентрации Арбидола 5 мкг/мл (8%) и увеличивалось при концентрации Арбидола до 50 мкг/мл. При концентрации препарата выше 50 мкг/мл ингибирование РФ не менялось и составляло 60%. Важно подчеркнуть, что эти результаты совпадают с данными вирусологических исследований, в которых минимальное ингибирование БО (бляшкообразование) и ЦПД (цитопатическое действие) в клеточной культуре наблюдалось при концентрациях Арбидола 5-10 мкг/мл.

Анализ представленных данных показывает, что одним из уязвимых этапов репродукции вируса гриппа при действии Арбидола является слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, происходящее внутри клеток в физиологических условиях при освобождении генетического материала вируса от наружных белков и липидной оболочки. В отличие от Амантадина и Ремантадина, Арбидол ингибирует освобождение самого нуклеокапсида от наружных белков, нейраминидазы (NA) и липидной оболочки.

Показано, что Арбидол влияет на процесс слияния липидной оболочки вируса с плазматической мембраной при pH 5,0, что может быть обусловлено встраиванием препарата в липидные мембраны и влиянием на конформационные изменения НА. Несомненно, что назначение противовирусного препарата на ранних стадиях вирусной репродукции наиболее эффективно, поскольку в клетках еще не произошли необратимые цитопатические изменения.

#### Литература

Бубович В.И., Рязанцева Г.М., Индулем М.К. Ранние стадии размножения микровирусов и влияние на них ингибиторов. Рига, 1987.

Вирусология / Под редакцией Филдса В., Найда Д. М. , 1989, т. 2.

Герасина С. Ф. , Парашян В.В. , Фадеева Н. И. / Фармакология и токсикология, 1985, №4, с. 92-95.

Тупицин Д.Л., Северин С.С. / Биохимия, 1983, т. 50, вып. 4, с. 531-532.

Козелецкая К.Л., Дубровина Т.Я., Мищерякова И. Е. и др. Вирусные ингибиторы и механизмы их действия. Рига, 1977, с. 55- 67.

Ланева И. А., Гулак П.В., Дубров-Соболев А.С. / Бюллетень экспериментальной биологии, 1990, №4, с. 483-485.

Фадеева Н.И., Пермагоров В. И., Соколова Н.Д. и др. / Хим.-фарм. журнал, 1987, №1, с. 5-7.

Clerok E. De Recent Advances in the Research for Selective Antiviral Agents. / London, Boston, Toronto, 1988.

Belshe R., Hay A. J. resp. Dis., 1989, Suppl., p. 852-861.

Bound G. E., Sommervill R.G. Arch. Virusforsch, 1974, p. 78-85.

Kerr I. M., Brown R.E. / Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1978, vol. 75, p. 256-260.

Ссылки по теме