

УДК: 547.622:57.083.23

О.В. Шемендюк^{1,2}, Л.Г. Жолнер¹, Н.М. Жолобак², М.Я. Співак²

¹Національний технічний університет України "КПІ", Київ, Україна

²Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ, Україна

АНТИВІРУСНА Й ІНТЕРФЕРОНІНДУКУЮЧА ДІЯ АМІНОЕТОКСИДИФЕНІЛІВ

Background. Synthesized compounds 4,4'-bis(2-R-ethoxy)diphenyl characterized as intercalation into DNA and antiviral activity and ability to induce interferon.

Objective. Determine the antiviral activity and interferon inducer actions of diphenyl derivatives – analogues of Amiksin, in terms of *in vitro*.

Methods. The work on cell cultures PST and MDBK in conditions *in vitro* studied antiviral and interferon inducer of the new structural analogues of Amiksin: 4,4'-bis-(2-dimethylamino-ethoxy)diphenyl, 4,4'-bis-(2-4-methylpiperidino-ethoxy)diphenyl and 4,4'-bis-(2-[2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-propyl]amino-ethoxy)diphenyl.

Results. Diphenyl derivatives shown the ability to inhibit the development of viral cytopathic effect on the model PST-BBC as in prophylactic and therapeutic regimens in compounds. In the model of inoculated cell cultures PST shown that compounds like Amiksin capable of inducing interferon, their advantage is much less toxicity. With the introduction of experimental animals experimental compounds IFN gene-active substances have been better than Amiksin.

Conclusions The results can be considered as derivatives of diphenyl compounds that are able to provide virus protection cells not only due to the activation of interferon production, but other mechanisms, the study of which is the goal of future research.

Keywords: Amiksin; antiviral activity; vesicular stomatitis virus; interferon inducing action; diphenyl derivatives.

Вступ

Індуктори інтерферону (ІФН) – це препарати, які здатні привести в дію власну інтерферон-продукуючу систему організму, що забезпечує неспецифічний антивірусний захист організму. Можливість використання індукторів ІФН стала очевидною після встановлення факту синтезу ІФН практично усіма клітинами організму [1].

Серед індукторів ІФН низькомолекулярні синтетичні сполуки розглядаються як одні із найбільш перспективних, оскільки, стимулюючи синтез ІФН і активуючи таким чином неспецифічну резистентність організму, вони здатні забезпечити його адекватну відповідь на розвиток інфекційного процесу. В цих умовах активація продукції каскаду інших цитокінів під впливом індукторів ІФН відіграє важливу роль у регуляції імунореактивності організму. Крім інтерфероніндукуючих, для індукторів ІФН показані антивірусні, імуномодулюючі та імуноад'ювантні властивості. Акцентується увага на їх низькій вартості та вибірковості індукції різних типів ІФН, що дає змогу не перевантажувати імунну систему в цілому [2].

Одним із ефективних вітчизняних низькомолекулярних антивірусних засобів є Аміксин (діюча речовина – тилорон, який був синтезований наприкінці 60-х років ХХ ст. і був охарактеризований насамперед як високоефектив-

ний індуктор ІФН у мишей [3]). На сьогодні показано, що для Аміксину характерна, крім здатності індукувати інтерферон, імуотропна активність, пригнічення репродукції вірусів у інтерфероннезалежний спосіб, протизапальна та антиканцерогенна дія, протипухлинна та радіопротекторна активність, афінитет до $\alpha 7$ н ацетилхолінових рецепторів, антигіпоксична активність, здатність інгібувати перекисне окиснення ліпідів [4].

З метою розширення спектра ефективних низькомолекулярних антивірусних сполук – індукторів ІФН – у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України (м. Одеса, директор – академік НАН України С.А. Андронаті) були синтезовані низки планарних сполук, що належать до різних класів конденсованих карбо- та гетероциклів. Для окремих груп сполук показано здатність інтеркалювати в ДНК, антивірусну та інтерфероніндукуючу активність [5, 6].

У цій статті ми описуємо перші результати детального дослідження трьох похідних дифенілу – структурних аналогів Аміксину, а саме їх антивірусну та інтерфероніндукуючу дію.

Постановка задачі

Метою роботи є визначення антивірусної та інтерфероногенної активності похідних ди-

фенілу – структурних аналогів Аміксину – в умовах *in vitro*.

Матеріали і методи досліджень

Досліджувані сполуки та речовини. В роботі використовували синтезовані С.О. Занозою у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України сполуки: 4,4'-біс-(2-диметиламіно-етокси)біфеніл (1), 4,4'-біс-(2-4-метилпіперидино-етокси)біфеніл (2), 4,4'-біс-(2-[2-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропіл]аміно-етокси)біфеніл (3), люб'язно надані для дослідження в рамках співпраці між інститутами. Препаратом порівняння був Аміксин ("Інтерхім", Україна) – відомий офіційний низькомолекулярний антивірусний препарат, що застосовується в клінічній практиці.

Для приготування базового розчину сполуки розчиняли у трис-боратному буфері (ТВЕ-буфер). Для сполуки 2, яка характеризувалася зниженою розчинністю, розчинником був диметилсульфоксид (DMSO). Отриманий стоковий розчин надалі розчиняли у трис-боратному буфері у співвідношенні 1:9 (DMSO:ТВЕ-буфер).

Культури клітин. У роботі використовували культури клітин: перещеплювану лінію клітин PST (перещеплювані тестикули поросяти), отриману з колекції Інституту ветеринарної медицини НААН України; нирок бика (MDBK), отриману з Клітинного банку Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Живильні середовища. Ростове середовище для культивування культур клітин на основі середовищ MEM і 199 ("Sigma", США) в однакових співвідношеннях із додаванням сироватки ембріонів корів до 5,0 % ("Sigma", США) й антибіотиків 100 од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину (Penstrep, "Sigma", США) та підтримуюче середовище – на основі середовищ MEM і 199 без сироватки з додаванням антибіотиків.

Віруси. Вірус везикулярного стоматиту (ВВС), штам Індіана, отриманий із Депозитарію Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Культикування культур клітин. Клітини вирощували у моношаровій культурі в пластикових флаконах з площею дна 38,5 см² у живильному середовищі 199, що містить 0,68 мМ L-глутаміну (НВП "Біо-Тест-Лабораторія", Україна) з додаванням 10 % ембріональної

сироватки телят (ЕСТ) ("Sigma", США), 25 мМ HEPES (рН 7,4; "Serva", Німеччина) та 1,0 мкг/мл канаміцину при 37 °С в умовах постійного рівня CO₂ (5 %). Клітини пересівали при утворенні ними моношару. Оптимальна щільність клітин при пересіванні становила 1–3·10⁴ клітин/см².

Токсичність речовин *in vitro* вивчали за допомогою двох модельних систем: на клітинах ліній PST і MDBK. До сформованого моношару клітин PST чи MDBK у 96-лункових планшетах ("Sarstedt", Німеччина) додавали досліджені сполуки у концентрації 1,0 мг/мл з подальшим послідовним двократним розведенням та інкубували клітини впродовж 24 год при 37 °С. Облік результатів проводили через 24 год. Стан клітин оцінювали за допомогою МТТ-тесту і зафарбовували розчином кристалічного фіолетового для визначення збереженості моношару клітин. Токсичність сполуки визначали за величиною її максимально витримуваної концентрації (МВК). За величину МВК поклали таку концентрацію сполуки (мкг/мл), що призводила до загибелі не більше 10 % клітин моношару порівняно з контролем. Також визначали значення СС₅₀ – 50 %-ної цитотоксичної концентрації, тобто концентрації сполуки (мкг/мл), що призводила до загибелі 50 % клітин порівняно з контрольними інтактними клітинами.

Антивірусна дія сполук *in vitro*. Антивірусну активність вибраних сполук досліджували на клітинах ліній PST за двома стандартними схемами внесення препаратів [7]. Сполуки додавали до середовища культивування у концентрації, що не перевищувала МВК, з послідовним двократним розведенням за 24 год до (профілактична схема) або через 30–40 хв після інфікування клітин ВВС (100 ТЦД₅₀ – тканинна цитопатична доза вірусу, яка спричиняє ураження 50 % клітин моношару в 50,0 мкл середовища 199). Планшети інкубували в термостаті при 37 °С до настання повної деструкції клітин у контролі вірусу (за умови застосування вказаної дози вірусу деструкція наступала через одну добу після інфікування). Кількість живих клітин (для визначення інтенсивності пригнічення вірусоспецифічного цитопатичного ефекту (ЦПЕ)) підраховували після їх фарбування кристалічним-фіолетовим [8]. Для цього з лунковидальної рідини, а до клітин на 10 хв вносили 0,2 %-ний розчин фарбника Crystal Violet ("Sigma", США) у 2 %-ному ета-

нолі. Фарбник видаляли, зафарбований моношар клітин промивали водою. Оптичну густину зафарбованих клітин вимірювали на спектрофотометрі з вертикальним променем Multiskan Ascent ("Thermo LabSystems", Фінляндія) при довжині хвилі 540 нм.

Для оцінки антивірусної активності дослідних сполук використовували значення ефективних концентрацій: EC_{50} та EC_{100} . За значення EC_{50} та EC_{100} поклали такі концентрації сполуки (мкг/мл), за яких спостерігали пригнічення ЦПЕ вірусу на 50 та 100 % відповідно порівняно з повною деструкцією клітин у контролі вірусу.

Визначення інтерферогенної активності сполук *in vitro*. Індукцію ІФН проводили у клітинах PST, які культивували за наявності досліджених сполук упродовж 24 год при 37 °С в умовах постійного рівня CO_2 (5 %). Зразки середовища культивування відбирали та зберігали до 14 діб при -20 °С. Визначення інтерфероніндукуючої активності у відібраних зразках проводили методом мікротитрування на культурі клітин PST проти тест-вірусу ВВС [9]. У 96-лункові планшети зі сформованим моношаром клітин PST вносили послідовні двократні розведення зразків. Через 24 год середовище культивування видаляли, а клітини інфікували ВВС у дозі 100 ТЦД₅₀. Планшети культивували при 37 °С упродовж 24 год у водонасиченій атмосфері з постійним рівнем CO_2 (5 %). Облік кількості живих клітин проводили аналогічно. За титр ІФН поклали величину, обернену до максимального розведення препарату, що викликала захист 50 % клітин від цитопатичної дії вірусу.

Аналіз результатів і їх статистична обробка. Отримані експериментальні результати подані у вигляді медіани та інтерквартильного інтервалу $Me [LQ-UQ]$, де Me – медіана (50 % центиль), LQ – 25 % центиль, UQ – 75 % центиль. В усіх серіях кількість дослідів становила 2. Нульову гіпотезу про відсутність статистично значимих відмінностей між контрольною та відповідною дослідною групами порівняння перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні [10]. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати і їх обговорення

Вивчення токсичності речовин *in vitro*. Інтегральним показником токсичності сполук є значення MBK . Отримані значення CC_{50} (50 %-на цитотоксична концентрація, мкг/мл) та MBK похідних дифенілу й Аміксину наведені у табл. 1.

Насамперед необхідно відзначити різну чутливість досліджуваних культур клітин: MBK клітин нирки бика MDBK була для сполук у 4–30 разів нижчою, ніж для клітин тестикул поросят PST. Ряд MBK клітин MDBK для Аміксину та його структурних аналогів має вигляд: $2 > 3 > 1 > \text{Аміксин}$, а для клітин PST: $3 > 1 = 2 > \text{Аміксин}$. Тобто для досліджуваних культур клітин сполуки 1, 2 та 3 характеризуються нижчою токсичністю, ніж препарат порівняння – Аміксин.

Антивірусна дія сполук *in vitro*. Показано, що сполука 1 (рис. 1) сприяє ефективному антивірусному захисту клітин PST від ЦПЕ тест-вірусу ВВС у концентрації 3,13 мкг/мл при лікувальній схемі. Сполука 1 не продемонструвала 100 % антивірусного захисного ефекту при застосуванні профілактичної схеми – при концентрації сполуки 50 мкг/мл спостерігається захисний ефект у межах 80 %. Сполука 2 (рис. 2) сприяє ефективному антивірусному захисту клітин PST від ЦПЕ тест-вірусу ВВС у концентраціях 6,25–12,5 мкг/мл при лікувальній та профілактичній схемах внесення сполуки відповідно. Сполука 3 (рис. 3) сприяє ефективному антивірусному захисту клітин PST від ЦПЕ тест-вірусу ВВС у концентрації 12,5 мкг/мл при лікувальній схемі. Сполука 3 не продемон-

Таблиця 1. Значення CC_{50} і MBK (мкг/мл) для похідних дифенілу й Аміксину при дослідженні на перешеплюваних культурах клітин PST і MDBK

Сполука	CC_{50}		MBK	
	PST	MDBK	PST	MDBK
1	> 50,0	25,0 [12,5–25,0]	50,0 [25,0–50,0]	1,56 [0,78–1,56]
2	> 50,0	> 50,0	50,0 [25,0–50,0]	12,5 [6,25–12,5]
3	> 50,0	50,0 [25,0–50,0]	> 50,0	6,25 [3,125–6,25]
Аміксин	25,0 [12,5–25,0]	6,0 [3,0–6,0]	12,5 [6,25–12,5]	0,4 [0,2–0,4]

Примітка. Результати представлені як медіана та інтерквартильний інтервал $Me [LQ-UQ]$.

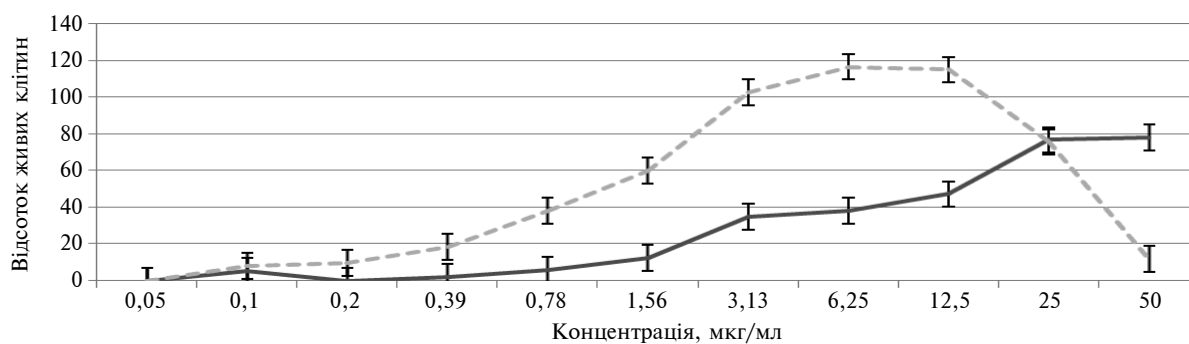


Рис. 1. Антивірусна активність сполуки 1 на клітинах PST проти 100 ТЦД₅₀ тест-вірусу ВВС: — — профілактична схема; - - - лікувальна схема

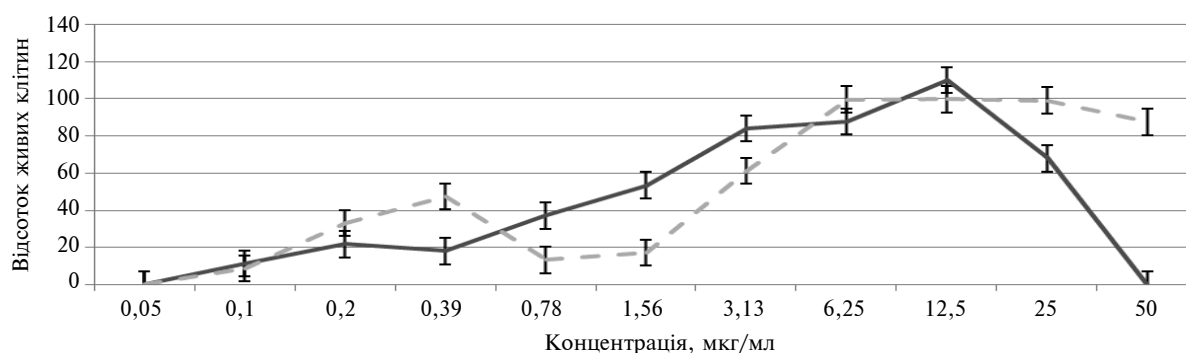


Рис. 2. Антивірусна активність сполуки 2 на клітинах PST проти 100 ТЦД₅₀ тест-вірусу ВВС: — — профілактична схема; - - - лікувальна схема

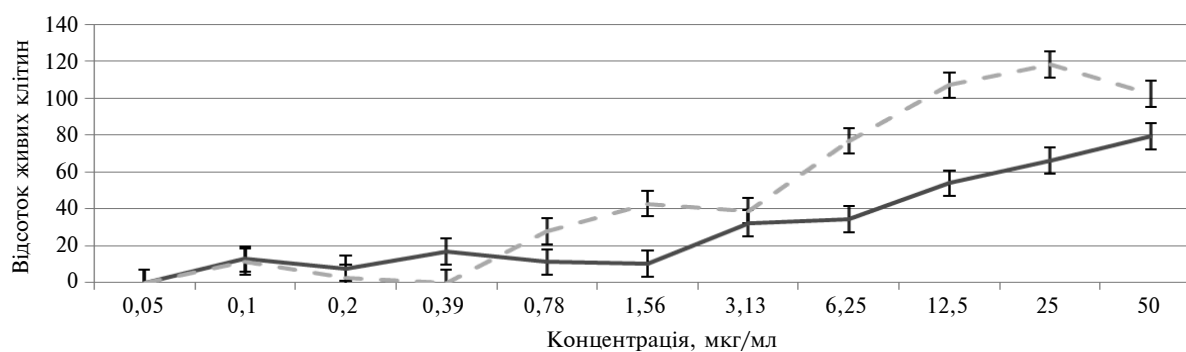


Рис. 3. Антивірусна активність сполуки 3 на клітинах PST проти 100 ТЦД₅₀ тест-вірусу ВВС: — — профілактична схема; - - - лікувальна схема

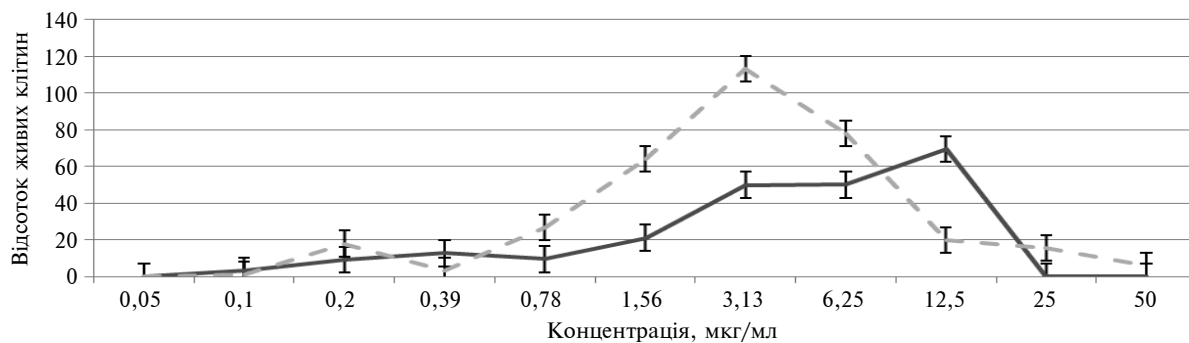


Рис. 4. Антивірусна активність Аміксину на клітинах PST проти 100 ТЦД₅₀ тест-вірусу ВВС: — — профілактична схема; - - - лікувальна схема

струвала 100 %-ного антивірусного захисного ефекту при застосуванні профілактичної схеми: при концентрації сполуки 50 мкг/мл спостерігається захисний ефект у межах 80 %. Показано, що Аміксин (рис. 4) сприяє ефективному антивірусному захисту клітин PST від ЦПЕ тест-вірусу ВВС у концентрації 3,13 мкг/мл при лікувальній схемі. Аміксин не продемонстрував 100 % антивірусного захисного ефекту при застосуванні профілактичної схеми – при концентрації сполуки 12,5 мкг/мл спостерігається захисний ефект у межах 70 %.

За умови застосування профілактичної схеми досліджувано виявлено, що сполука 2 проявляє антивірусну активність у концентраціях, однакових порівняно з Аміксином ($EC_{100} = 12,5$ мкг/мл). Сполуки 1 та 3 забезпечували позитивний антивірусний ефект у дещо вищих концентраціях: $EC_{100} = 50$ мкг/мл, проте при цьому спостерігається сталий захист клітин від цитопатичної дії вірусу (табл. 2). За умов застосування терапевтичної схеми досліджувано були отримані схожі на попередні результати. Сполуки 2 та 3 забезпечували 100%-ний захист від цитопатичної дії вірусу в концентраціях 6,25 та 12,5 мкг/мл відповідно, що є у 2 та в 4 рази вищими, ніж в Аміксиному ($EC_{100} = 3,13$ мкг/мл). Сполука 1, на відміну від попередньої схеми застосування, проявила антивірусну активність у концентраціях, рівних концентраціям Аміксину.

Таблиця 2. Антивірусна активність (EC_{50} , EC_{100} , мкг/мл) на культурі клітин PST

Сполука	Профілактична схема		Лікувальна схема	
	EC_{50}	EC_{100}	EC_{50}	EC_{100}
Аміксин	6,25	12,5	1,56	3,13
1	12,5	50	1,56	3,13
2	1,56	12,5	0,39	6,25
3	12,5	50	3,13	12,5

Примітка. EC_{50} і EC_{100} – ефективні дози сполуки, потрібні для пригнічення цитопатичного ефекту вірусу на 50 і 100 % відповідно порівняно з повною деструкцією клітин у контролі вірусу.

Інтерфероніндукуюча дія сполук. Препарат порівняння Аміксин викликає продукцію ІФН (титр ІФН склав 32) в культурі PST у діапазоні концентрацій 25,0–50,0 мкг/мл. Сполука 1 ви-

кликає в таких же концентраціях таку ж, як і Аміксин, за інтенсивністю продукцію ІФН у клітинах PST. Сполука 2 виявилась більш ефективним індуктором інтерферону, ніж Аміксин, оскільки викликає інтерфероногенез у значно нижчій концентрації – 6,25 мкг/мл. Сполука 3 не індукує ІФН у клітинах PST. Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити, що сполуки 1 та 2 мають переваги над препаратом порівняння Аміксином завдяки нижчій токсичності та більш низькій інтерфероніндукуючій дозі (для сполуки 2). Потребує подальшого дослідження механізм реалізації виявленої антивірусної дії вивчених низькомолекулярних сполук, оскільки – як свідчать проведені нами дослідження – для них характерна здатність захищати клітини за лікувальної схеми, коли інфікування вже відбулось. З іншого боку, здатність вивчених похідних дифенілу до індукції інтерферону на рівні Аміксину, нижчі дози для отримання такого ефекту можуть бути забезпечені ініціюванням класичного каскаду внутрішньоклітинних і стимульованих реакцій, наслідком чого і є показаний неспецифічний антивірусний захист клітин.

Висновки

Встановлено, що досліджені низькомолекулярні сполуки, похідні дифенілу, структурні аналоги Аміксину, є значно менш токсичними, ніж препарат порівняння. Показано їх здатність пригнічувати розвиток вірусного цитопатичного ефекту на моделі PST-ВВС як при профілактичній, так і при лікувальній схемі введення сполук. Показано, що досліджені похідні дифенілу 1 та 2, як і Аміксин, здатні до індукції інтерферону, а їх перевагою є значно менша токсичність. Отримані результати свідчать про перспективність подальших доклінічних досліджень вивчених нами аміноетоксидифенілів як нових ефективних антивірусних препаратів.

Подальше поглиблене вивчення антивірусної та інтерфероногенної активності відібраних сполук на різних модельних системах, визначення їх точок впливу сприятиме розумінню механізмів дії аміноетоксидифенілів та наблизить впровадження похідних дифенілу як нових перспективних та ефективних інтерфероніндукуючих антивірусних препаратів.

Список літератури

1. *Антибактериальная* эффективность препаратов интерферона и его индукторов / Н.Я. Спивак, Н.И. Грабченко, Л.Н. Лазаренко и др. // *Микробиол. журн.* – 1999. – **61**, № 1. – С. 32–46.
2. *Интерферогенна* активність аналогів аміксину і похідних дифенілу / Д.С. Шай, Н.М. Жолобак, С.А. Ляхов та ін. // *Мікробиол. журнал.* – 2007. – **69**, № 5. – С. 59–64.
3. Wacker A., Lodemann E., Gaur V. Distribution of 14C-Tilorone in mice // *Naturwissenschaften.* – 1972. – № 59. – P. 520.
4. *Тилорон* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/wiki/ %D0%A2%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD).
5. *Синтез і* цитотоксичність аміноетоксидифенілів / С.О. Заноза, Г.В. Мальцев, С.А. Ляхов та ін. // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2014. – **12**, № 3. – С. 38–44.
6. *Synthesis, cytotoxicity, antiviral activity and interferon inducing ability of 6-(2-aminoethyl)-6h-indolo[2,3-b]quinoxalines* / M.O. Shibinskaya, A.V. Mazepa, S.A. Andronati et al. // *Europ. J. Med. Chem.* – 2010. – **45**, № 3. – P.1237–1243.
7. *Ершов Ф. И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
8. *A study of the action of immunosuppressive factors from tumour cells on lymphocytes and macrophages in vitro and on the graft-versus-host reaction in mice* / A.E. Medvedev, B.B. Fuchs, A.L. Rankhmilevich et al. // *Biomed. Sci.* – 1990. – **1**, № 3. – P. 261–266.
9. *Папилломавирусная* инфекция и система интерферона / Л.Н. Лазаренко, Н.Я. Спивак, О.М. Михайленко и др. – К.: Фитосоцицентр, 2008. – С. 237–238.
10. *Новиков Д.А., Новочадов В.В.* Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типичные случаи). – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 84 с.

References

1. N.Ya. Spivak *et al.*, “Antibacterial efficacy of interferon and its inducers”, *Mikrobiologicheskij Zhurnal*, vol. 61, no. 1, pp. 32–46, 1999 (in Russian).
2. D.S. Shay *et al.*, “Interferogene activity of analogues of amiksan and derivatives of biphenyl”, *Mikrobiologicheskij Zhurnal*, vol. 69, no. 5, pp. 59–64, 2007 (in Ukrainian).
3. A. Wacker *et al.*, “Distribution of 14C-Tilorone in mice”, *Naturwissenschaften*, no. 59, p. 520, 1972.
4. Tiloronum [Online]. Available: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD>.
5. S.A. Zanoza *et al.*, “Synthesis and cytotoxicity of aminoetoksydyfenily”, *Zhurnal Orhanichnoyi ta Farmatsevtichnoyi Khimiyi*, vol. 12, no. 3, pp. 38–44, 2014 (in Ukrainian).
6. M.O. Shibinskaya *et al.*, “Synthesis, cytotoxicity, antiviral activity and interferon inducing ability of 6-(2-aminoethyl)-6h-indolo[2,3-b]quinoxalines”, *Europ. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 3, pp. 1237–1243, 2010.
7. F.I. Ershov and O.I. Kiselev, *Interferons and their Inducers (from Molecules to Drugs)*. Moscow, Russia: GOETAR-Media, 2005, 368 p. (in Russian).
8. A.E. Medvedev *et al.*, “A study of the action of immunosuppressive factors from tumour cells on lymphocytes and macrophages in vitro and on the graft-versus-host reaction in mice”, *Biomed. Sci.*, vol. 1, no. 3, pp. 261–266, 1990.
9. L.N. Lazarenko *et al.*, *HPV Infection and Interferon System*. Kyiv, Ukraine: Fitosotsiotsentr, 2008, pp. 237–238 (in Ukrainian).
10. D.A. Novikov and V.V. Novochadov, *Statistical Methods in Biomedical Experiments (Typically)*. Volgograd, Russia: VSMU, 2005, 84 p. (in Russian).

О.В. Шемендюк, Л.Г. Жолнер, Н.М. Жолобак, М.Я. Співак

АНТИВІРУСНА Й ІНТЕРФЕРОНІДУКУЮЧА ДІЯ АМІНОЕТОКСИДИФЕНІЛІВ

Проблематика. Новосинтезованим сполукам 4,4'-біс-(2-R-етокси)біфенілам притаманні як інтеркаляція в ДНК, так і протівірусна активність та здатність індукувати інтерферон.

Мета дослідження. Визначення антивірусної та інтерферогенної активності похідних дифенілу – аналогів Аміксину в умовах *in vitro*.

Методика реалізації. У роботі на культурах клітин PST і MDBK в умовах *in vitro* вивчали протівірусну та інтерферонідукуючу дії нових структурних аналогів Аміксину: 4,4'-біс-(2-диметиламіно-етокси)біфенілу, 4,4'-біс-(2-4-метилпіперидино-етокси)біфенілу та 4,4'-біс-(2-[2-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропіл]аміно-етокси)біфенілу.

Результати дослідження. Показано здатність похідних дифенілу пригнічувати розвиток вірусного цитопатичного ефекту на моделі PST-ВВС як при профілактичній, так і при лікувальній схемі введення сполук. На моделі перещеплюваних культур клітин PST показано, що сполуки, як і Аміксин, здатні до індукції інтерферону, а їх перевагою є значно менша токсичність.

Висновки. Отримані результати дають змогу розглядати похідні дифенілу як сполуки, що здатні забезпечувати антивірусний захист клітин за рахунок не тільки активації продукції інтерферону, але й інших механізмів, вивчення яких є метою майбутніх досліджень.

Ключові слова: аміксин; антивірусна активність; вірус везикулярного стоматиту; інтерфероніндукуюча дія; похідні дифенілу.

Е.В. Шемендюк, Л.Г. Жолнер, Н.М. Жолобак, Н.Я. Спивак

АНТИВИРУСНОЕ И ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АМИНОЭТОКСИДИФЕНИЛОВ

Проблематика. Новосинтезированным соединениям 4,4'-бис(2-R-этокси)бифенилам присущи как интеркаляция в ДНК, так и противовирусная активность и способность индуцировать интерферон.

Цель исследования. Определение антивирусной и интерферонотропной активности производных дифенила – аналогов Амиксина в условиях *in vitro*.

Методика реализации. В работе на культурах клеток PST и MDBK в условиях *in vitro* изучали противовирусное и интерферониндуцирующее действия новых структурных аналогов Амиксина: 4,4'-бис(2-диметиламино-этокси)бифенила, 4,4'-бис(2-4-метилпиперидино-этокси)бифенила и 4,4'-бис-(2-[2-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-пропил]амино-этокси)бифенила.

Результаты исследования. Показана способность производных дифенила подавлять развитие вирусного цитопатического эффекта на модели PST-BBC как при профилактической, так и при лечебной схеме введения соединений. На модели перевиваемых культур клеток PST показано, что соединения, как и Амиксин, способны к индукции интерферона, а их преимуществом является значительно меньшая токсичность.

Выводы. Полученные результаты позволяют рассматривать производные дифенила как соединения, способные обеспечивать антивирусную защиту клеток за счет не только активации продукции интерферона, но и других механизмов, изучение которых является целью будущих исследований.

Ключевые слова: Амиксин; антивирусная активность; вирус везикулярного стоматита; интерферониндуцирующее действие; производные дифенила.

Рекомендована Радою
факультету біотехнології і біотехніки
НТУУ "КПІ"

Надійшла до редакції
29 січня 2015 року