

## **ВИВЧЕННЯ ПРОТИГЕРПЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК АЛЬТАБОР**

©Т. В. Крутських<sup>1</sup>, Н. В. Нестерова<sup>2</sup>, С. Д. Загородня<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків

<sup>2</sup>Інститут мікробіології та вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України, Київ

**Резюме:** вивчено протівірусну активність таблеток Альтабор. Визначено, що препарат володіє протигерпетичною активністю як в лікувальних, так і в профілактичних схемах застосування.

**Ключові слова:** альтабор, протигерпетична активність, герпес, таблетки.

**Вступ.** Загальноприйнята класифікація гострих та рецидивуючих герпесвірусних захворювань людини на сьогодні все ще не прийнята. Це пов'язано з тим, що поки що хворі з даними захворюваннями звертаються не до одного спеціаліста, а до лікарів різних спеціальностей – залежно від локалізації гострих та рецидивуючих процесів, внаслідок чого в клінічній практиці діагноз герпесвірусного захворювання має «топічний» характер, етіологія захворювання ігнорується і програмне етіопатогенетичне лікування не проводиться. Сьогодні герпетична інфекція привертає все більше уваги як медичного, так і немедичного кола суспільства. Це пов'язано з тим, що герпес, відомий з давніх часів як малорозповсюджене та малозначуще захворювання, останнім часом значно розширив своє значення в патології людини. Підвищена зацікавленість до герпетичної інфекції зумовлена також низкою інших причин і насамперед тим, що зараз вона розповсюджена в різних районах світу, уражуючи до 95 % населення, а вірус, який її викликає, здатен уражати практично всі органи і системи людського організму і спричиняти різні форми інфекції – гостру, латентну і хронічну рецидивуючу [1, 2]. Клінічно герпес перебігає як різноманітне, складне і нерідко тяжке захворювання з ураженням багатьох органів та тканин, що є підставою розглядати його як загальну системну хворобу організму [3, 4].

Сучасна медицина не має методів лікування, які дозволяють елімінувати вірус простого герпесу з організму людини. До недавня лікування герпесу було взагалі симптоматичним. Призначали засоби, які підсушували, знеболювали, охолоджували та запобігали інфікуванню уражень іншими мікроорганізмами. Намагалися застосовувати і протівірусні препарати (мазь з оксоліном, теброфеном), однак ефективність більшості протівірусних засобів залишала бажати кращого. І сьогодні лікування герпетичної інфекції складне і характеризується невисокою ефективністю. Тому методи лікування спрямовані на перешкоджання розвитку або відновленню тих порушень, які викликає активація вірусу герпесу в організмі. В цей

час існує два основних напрямки в лікуванні герпесу, це, по-перше, застосування етіопатогенетичної протівірусної терапії, основне місце в котрій відводиться ациклічним нуклеозидам – ацикловіру (зовіракс, ацикловір-акрі), валацикловіру (валтрекс) та фамцикловіру (фамвір), та, по-друге, комплексний метод лікування, який містить імунотерапію (специфічну та неспецифічну) в поєднанні з протівірусною терапією [5, 6, 7, 8].

Кількість лікарських препаратів для лікування герпетичних уражень досить обмежена, тому створення нових оригінальних препаратів є доцільним та своєчасним. Одним з таких лікарських засобів є оригінальний вітчизняний препарат – таблетки Альтабор, створені на основі субстанції Альтабор, що володіє протигерпетичною та інтерференогенною дією [9].

Метою нашої роботи стали дослідження з визначення протигерпетичної активності таблеток Альтабор.

**Методи дослідження.** Протигерпетичну активність таблеток Альтабор вивчали на моделях *in vitro* та *in vivo*.

Для вивчення антигерпетичної активності таблеток альтабор *in vitro* використовували культуру клітин RK-13 (перещеплювані культури клітин нирки кроля), що перевивається, інфіковану вірусом герпесу 1-го типу, штаму VC (ВПГ) з інфекційним титром 4 - 6,5 Іg ТЦД<sub>50</sub> або вірусним навантаженням 382 248 г/екв. Культуру клітин вирощували на ростовому середовищі, що складалось з 90 % середовища RPMI 1640 (Sigma, США), 10 % сироватки ембріону великої рогатої худоби (Sigma, США) і антибіотиків – пеніциліну та стрептоміцину ( по 100 мкг/мл).

У роботі використано таблетки. Діюча речовина: альтабор (у перерахунку на танінову кислоту і суху речовину) – 20 мг. Таблетки подрібнювали, наважку розчиняли в культуральному середовищі RPMI 1640 без сироватки до концентрації 1 мг/мл діючої речовини та стерилізували, використовуючи стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм (Sarstedt, США).

Протигерпетичну активність таблеток Альтабор вивчали в добових культурах клітин RK-13. Серед-

овище росту зливали, на моношар клітин наносили препарат або вірус герпесу залежно від модифікації експерименту. Через 1 год контакту неадсорбований вірус герпесу видаляли і до лунок вносили підтримуюче середовище (ростове середовище без сироватки) – профілактична схема. При лікувальній схемі наступного дня до лунок плашок, які інкубували з різними розведеннями препарату, вносили вірус герпесу в дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>, а до лунок, які були інфіковані вірусом герпесу, вносили препарат в діапазоні концентрацій 1,5 – 100 мкг/мл. Клітини протягом 5 днів інкубували в термостаті при 37 °С з додаванням CO<sub>2</sub>. Через 5 днів збирали культуральне середовище з лунок плашок і визначали інфекційний титр у кожній пробі при профілактичній та лікувальній дії препарату.

Антигерпетичну активність таблеток Альтабор *in vivo* вивчали відносно вірусу простого герпесу 1 на моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту в білих безпородних мишей [10]. Препарат вводили по 0,3 мл *per os* за такими схемами: I – профілактична: за 24 год до інфікування і потім щоденно протягом 3 днів; II – лікувальна: через 24 год після зараження вірусом герпесу і потім протягом 3 днів. Як референтний препарат застосовували «Віролекс» KRKA (Словенія), який найчастіше застосовують для лікування герпетичних захворювань.

Для дослідження було використано три групи тварин:

- 1 – миші, яким вводили альтабор в концентрації 0,5мг/кг + вірус герпесу
- 2 – миші, яким вводили віролекс в дозі 100 мг/кг + вірус герпесу;
- 3 – миші, яким вводили фізіологічний розчин + вірус герпесу.

**Результати й обговорення.** Результати репродукції вірусу простого герпесу *in vitro* при профілактичному та лікувальному введенні таблеток альтабор наведено в таблиці 1.

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що як при лікувальній, так і при профілактичній різних концентрацій таблеток Альтабор (від 100 до 6,2 мкг/мл) спостерігалась виражена протигерпетична активність. При профілактичній дії таблеток Альтабор мінімально активна концентрація склала 6,2 мкг/мл, для лікувальної дії – 3,1 мкг/мл.

Результати проведених досліджень *in vivo* представлено в таблиці 2.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що таблетки Альтабор мають виражену профілактичну дію в дозі 0,5 мг/кг *per os*, більш ефективно захищають мишей від герпетичного менінгоенцефаліту, ніж препарат Віролекс. Також на підставі

**Таблиця 1.** Вплив таблеток Альтабор на репродукцію вірусу простого герпесу

Концентрація препарату, мкг/мл	Профілактична дія		Лікувальна дія	
	інфекц. титр, Ig ТЦД <sub>50</sub>	інгібіюв. інфекц. титру, Ig ТЦД <sub>50</sub>	інфекц. титр, Ig ТЦД <sub>50</sub>	інгібіюв. інфекц. титру, Ig ТЦД <sub>50</sub>
100	1,0	3,0	2,0	2,0
50	1,0	3,0	2,0	2,0
25	0	4,0	0	4,0
12,5	0	4,0	0	4,0
6,2	1,0	3,0	0	4,0
3,1	4,0	0	0	4,0
1,5	4,0	0	4,0	0
0	4,0	–	4,0	–

**Таблиця 2.** Активність таблеток Альтабор при профілактичній та лікувальній схемах дослідження

Препарат	Кількість загиблих мишей, %	Кратність захисту	Індекс ефективності
Профілактична схема дослідження			
альтабор	33,5	3,0	66,5
віролекс	70,0	1,4	28,0
плацебо	100,0	–	–
Лікувальна схема дослідження			
альтабор	40,0	2,5	60,0
віролекс	58,3	1,7	41,1
плацебо	100	–	–

## Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин Pharmacological researches of biologically active substances

визначеного індексу ефективності (IE=60) можна стверджувати про виражену лікувальну активність таблеток Альтабор, які значно ефективніші за Віролекс.

**Висновки.** Результатами проведених досліджень з вивчення протівірусної активності таблеток Альтабор встановлено, що препарат проявляє виражену протигерпетичну активність як в лікувальній, так

і профілактичній схемах застосування. При профілактичній дії таблеток альтабор мінімально активна концентрація склала 6,2 мкг/мл, при лікувальній дії – 3,1 мкг/мл. У дозі 0,5 мг/кг per os альтабор більш ефективно захищає мишей від герпетичного менінгоенцефаліту, ніж препарат Віролекс, в 2 рази краще при профілактичній та в 1,5 рази при лікувальній схемах застосування.

### Література

1. Овчинникова Л. К. Герпетическая инфекция / Л. К. Овчинникова // Фарм-спектр. – 2008. – № 20. – С. 34 – 38.
2. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова. – СПб. : СпецЛит., 2006. – 303 с.
3. Хахалин Л. Н. Герпесвирусные заболевания человека [Электронный ресурс] / Л. Н. Хахалин, Е. В. Соловьева. – Режим доступа: <http://www.clinpharma.com/magazine/journal5/gerp1.htm>.
4. Бобрицька Л. О. Особливості перебігу та аспекти фармакотерапії герпесвірусної інфекції / Л. О. Бобрицька, О. А. Рубан, Д. С. Пуляев // Zbiór raportów naukowych. «Postępy w nauce w ostatnich latach. Nowych rozwiązań». (28.12.2012 – 30.12.2012) – Warszawa: Wydawca: Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2012. – Część 9. – С. 29–31.
5. Абрамова Т. В. Новые возможности терапии генитального герпеса / Т. В. Абрамова, И. Б. Мерцалова // Terra Medica. – 2012. – № 1. – С. 26 – 33.
6. Волянський Ю. Л. Дослідження специфічної активності лікарського препарату на основі валацикловіру / Ю. Л. Волянський, Л. О. Бобрицька // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 103–105.
7. Савичук Н. О. Превентивна та протирецидивна терапія захворювань слизової оболонки порожнини рота й губ, асоційованих з вірусами герпесу / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2011. – № 5. – С. 35–38.
8. Киселев О. И. Герпесвирусные инфекции: лекарственные препараты и ПЦР–мониторинг терапии [Электронный ресурс] / О. И. Киселев, Г. Р. Виноградская, М. А. Струкова. – Режим доступа: <http://www.influenza.spb.ru/Herpes/book/herpes.htm>.
9. Пат. на винахід 99317 Україна, МПК А61К 36/18, А61К 9/20, А61Р 31/12, Фармацевтична композиція у формі таблеток для лікування вірусних захворювань / Тищенко Р. О., Кобилинська В. І., Крутских Т. В., Безпалько Л. В., Сова Є. О., Шаламай А. С.; – № а201007829; заявл. 22.06.2010; опубл. 10.08.2012, Бюл. № 15.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК АЛЬТАБОР

Т. В. Крутских<sup>1</sup>, Н. В. Нестерова<sup>2</sup>, С. Д. Загородняя<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков

<sup>2</sup>Институт микробиологии и вирусологии имени Д. К. Заболотного НАН Украины, Киев

**Резюме:** изучена противовирусная активность таблеток Альтабор. Определено, что препарат обладает противогерпетической активностью как в лечебных, так и профилактических схемах применения.

**Ключевые слова:** альтабор, противогерпетическая активность, герпес, таблетки.

## STUDY OF ANTIHERPETIC ACTIVITY OF TABLETS ALTABOR

T. V. Krutskiykh<sup>1</sup>, N. V. Nesterova<sup>2</sup>, S. D. Zahorodnya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv

<sup>2</sup>Institute of Microbiology and Virology of NAS of Ukraine, Kyiv

**Summary:** there studied was the antiviral activity of tablets Altabor. It was determined that the drug has antiherpetic activity as therapeutic and prophylactic use of schemes.

**Key words:** altabor, antiherpetic activity, herpes, tablets.

Отримано 18.03.2015