

ВИВЧЕННЯ ПРОТИГЕРПЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ АЛЬТАБОР

Ключові слова: Альтабор, гель, протигерпетична активність, герпес

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 мало поширене і незначне захворювання, останнім часом значно розширив своє значення в патології людини. Підвищена зацікавленість до герпетичної інфекції зумовлена також низкою інших причин і насамперед тим, що герпес, поширений в різних районах світу, вражає до 95% населення, а вірус, що його викликає, здатний ушкоджувати практично всі органи і системи людського організму. Тому проблема герпетичних захворювань істотна для різних галузей медицини, зокрема інфектології, педіатрії, урології, гінекології, неонатології, трансплантології та ін. А поширення інфекції значною мірою є відображенням загальної тенденції збільшення кількості інфекційних захворювань, спричинених вірусами [1, 2].

За останніми даними літератури, реактивація герпес-вірусів у гангліях трійчастого нерва й антигенемія корелює з підвищенням рівня цитокінів, зокрема γ -інтерферону, інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-10, фактора некрозу пухлини (ФНП-а), що є ще одним доказом залучення системи інтерферону і каскаду цитокінів до патогенезу реактивації латентних герпесвірусних інфекцій (вірус простого герпесу, цитомегаловірус) [2, 3]. Успіх лікування залежить від правильного вибору противірусного препарату, його дози і тривалості терапії, використання комбінації препаратів.

Активний пошук протигерпетичних препаратів призвів до створення групи аномальних нуклеозидів (ацикловір та його похідні – валацикловір, ганцикловір, пенцикловір, фамцикловір) [4, 5, 6]. Для інгібування вірусної ДНК-полімерази монофосфат ацикличного нуклеозиду має бути фосфорильованим до трифосфату, причому перше фосфорилування здійснюється вірусним ферментом – вірусною тимідинкіназою, друге фосфорилування – клітинними кіназами. Препарат перериває синтез вірусної ДНК-полімерази по термінаційному ланцюгу.

Ацикловір, який широко використовують у клінічній практиці, є відносно нездалим субстратом для всіх тимідинкіназ (ТК) герпесвірусних ферментів, але ж його трифосфатна форма – кращий інгібітор кожного ферменту ДНК-полімерази; пенцикловір ідеальний для лікування герпетичної інфекції, що спричинена вірусом простого герпесу-1, а його трифосфатна форма інгібує не лише герпес типу 1, але і типу 2, а також *Virus zoster*; препарат соривудин ефективний стосовно *Virus zoster*. Виходить, що ефективність препарату щодо кожного вірусу визначається оптимальним сполученням двох параметрів: здатністю до каталітичного перетворення в інфікованих клітинах у монофосфатну форму під дією вірусних ТК і здатністю трифосфатних форм препаратів інгібувати вірусну ДНК-полімеразу [7, 8].

За останній час збільшилася кількість повідомлень про стійкість вірусу простого герпесу до ацикловіру. Припускають 3 можливих механізми такої резистентності: 1)

відсутність індукції вірусом специфічної ТК; 2) ТК продукується, але цей фермент генетично змінений і не може фосфорилувати ацикловір; 3) мутація в гені ДНК-полімерази зі зниженням чутливості до гальмувальної дії ацикловіру трифосфату. У цих випадках слід використовувати інші антигерпетиками, які не потребують активності цими ферментами. Тому проблема пошуку нових антигерпетичних засобів залишається актуальною і своєчасною.

Метою дослідження є вивчення протигерпетичної активності оригінального лікарського препарату гелю Альтабор (НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») на основі субстанції, що одержана із суплідь вільхи клейкої та сірої родини Березових (*Alnus incana*, *Alnus glutinosa*, *Befulaceae*) на «Борщагівському ХФЗ» [9].

Матеріали та методи дослідження

Предметом дослідження був лікарський засіб у вигляді гелю під назвою «Альтабор».

У роботі застосовували вірус простого герпесу-2, штам ВН, виділений д-ром мед. наук С. Л. Рибалко від хворого герпесом геніталій зі змиву з ураженої поверхні. Вірус підтримували серійними пасажами в культурі клітин *Vero*, зберігали за температури 70 °С.

Досліди виконували на самцях безпородних морських свинок масою 250–300 г, отриманих з розплідника «Глеваха», яких утримували в стандартних умовах віварію.

Модель генітальної герпетичної інфекції морських свинок ґрунтувалася на зараженні останніх рідиною, що містила вірус герпесу з інфекційним титром 5,0–5,5 Іг ТЦД₅₀/мл за методикою С. С. Мареннікової зі співав. [10]. Рідину наносили на попередньо скарифіковану шкіру полового органа (*penis*). Розмір площі скарифікації становив близько 25 мм². Клінічні симптоми експериментального герпесу геніталій щоденно досліджували протягом усього перебігу хвороби.

Критеріями оцінки тяжкості інфекційного процесу були площа та ступінь специфічних уражень, наявність набряку, гіперемії, орхіту. Максимальні вияви кожної ознаки становили 4 бали. Ці ознаки дають змогу відобразити хід хвороби тварин від початку виявів перших ознак захворювання до повного їх зникнення. Спостереження за тваринами здійснювали протягом 21 доби.

Ефективність препарату оцінювали по зниженню клінічних виявів, скороченню термінів захворювання, індексу лікувальної дії (ІЛД) в дослідних групах порівняно з контрольною.

$$\text{ІЛД (в \%)} = \frac{\text{сума балів за лікування}}{\text{сума балів у контролі}} \cdot 100\%$$

Результати дослідження та обговорення

Гель Альтабор наносили на скарифіковану та інфіковану поверхню 1 раз на добу упродовж 5 діб у кількості 36–39 мг. Як референтний препарат використовували мазь Віролекс (КРКА, Словенія).

Антивірусну активність досліджували за профілактичною та лікувальною схемами. Профілактичну схему здійснювали таким чином: препарати наносили на поверхню за 24 год до моделювання полового герпесу. За лікувальної схеми препарати наносили на ранову поверхню через 24 год після моделювання полового герпесу. А потім упродовж 5 діб ранову поверхню обробляли препаратами за обома схемами.

Всього в досліді було 4 групи тварин: 1 – тварини, яких тільки інфікували вірусом герпесу; 2 – тварини, яких інфікували вірусом герпесу і лікували Віролексом; 3 – тварини, яким за 24 год до інфікування на поверхню полового органа наносили гель Альтабор – профілактична схема;

4 – тварини, яких інфікували вірусом герпесу і через 24 год починали лікування гелем Альтабор – лікувальна схема;

Одержані під час дослідження дані наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Ефективність гелю Альтабор на моделі геніального герпесу у морських свинок

Група тварин	Препарат	Перебіг хвороби, доба	Симптоматика захворювання, бали	ІЛД, %
1	Контроль інфікування	15,0 ± 3,2	48,0	–
2	Мазь Віролекс	9,0 ± 1,62	22,0	54,2 ± 9,7
3	Гель Альтабор (профілактична схема)	7,0 ± 1,26	20,0	59,0 ± 10,6
4	Гель Альтабор (лікувальна схема)	7,0 ± 1,26	5,0	89,7 ± 6,1

Примітка: $P < 0,05$.

На підставі одержаних даних встановлено, що профілактичне використання гелю Альтабор один раз на добу знижувало вияви симптоматики до 20,0 балів, що відповідає терапевтичному ефекту 59,0 ± 10,6%, а також скорочувало перебіг захворювання до 7–9 діб. За лікувальної схеми застосування гелю Альтабор вияви симптоматики знижувалися до 5,0 балів, що відповідає індексу лікувальної дії 89,7 ± 6,1%, і достовірно скорочувався перебіг хвороби до 5–7 діб. Слід зазначити, що гель Альтабор має значно кращі показники протигерпетичної активності порівняно з референтним препаратом Віролекс.

В и с н о в о к

Дослідженнями з вивчення протівірусної активності гелю Альтабор встановлено, що препарат має виражену протигерпетичну активність як у лікувальній, так і в профілактичній схемах застосування, за ефективністю більш ніж у 1,5 раза перевищує показники референтного препарату.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Овчинникова Л. К. Герпетическая инфекция // Фарм-спектр. – 2008. – № 20. – С. 34–38.
2. Исаков В. А., Архипова Е. И. Герпесвирусные инфекции человека: Рук-во для врачей. – СПб.: СпецЛит., 2006. – 303 с.
3. Хахалин Л. Н., Соловьева Е. В. Герпесвирусные заболевания человека [Электронный ресурс] /. – Режим доступа: <http://www.clinpharma.com/magazine/journal5/gerp1.htm>
4. Бобрицька Л. О., Рубан О. А., Пуляев Д. С. Особливості перебігу та аспекти фармакотерапії герпесвірусної інфекції // 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., Мерцалова И. Б. Новые возможности терапии генитального герпеса // Terra Medica. – 2012. – № 1. – С. 26–33.
6. Волянський Ю. Л., Бобрицька Л. О. Дослідження специфічної активності лікарського препарату на основі валацикловіру // Запорозж. мед. журн. – 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 // Совр. стоматология. – 2011. – № 5. – С. 35–38.
8. Киселев О. И., Виноградская Г. Р., Струкова М. А. Герпесвирусные инфекции: лекарственные препараты и ПЦР-мониторинг терапии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.influenza.spb.ru/Herpes/book/herpes.htm>
9. Пат. на винахід 97564 Україна, МПК А61К 9/06, А61К 36/18, А61Р 31/22, Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування герпетичних вірусних захворювань / Мицук О. В., Кобилінська В. І., Крутських Т. В., Безпалько Л. В., Сова Є. О., Шаламай А. С., Плетньова Н. О. – № а201007827; Заявл. 22.06.2010; Опубл. 27.02.2012, Бюл. № 4.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (Метод. рекомендації) / За редакцією член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

Надійшла до редакції 12. 04. 2015.

С. Л. Рыбалко¹, Т. В. Крутских², А. С. Шаламай³

¹ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины, г. Киев

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

³ ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ АЛЬТАБОР

Ключевые слова: Альтабор, гель, противогерпетическая активность, герпес

АННОТАЦИЯ

Сегодня герпетическая инфекция привлекает все большее внимание как медицинского, так и немедицинского круга общества. Это связано с тем, что герпес, известный с древних времен как мало распространенное и малозначимое заболевание, в последнее время значительно расширил свое значение в патологии человека. Повышенная заинтересованность к герпетической инфекции обусловлена также рядом других причин и прежде всего тем, что герпес, распространенный в различных районах мира, поражает до 95% населения, а вызывающий его вирус способен повреждать практически все органы и системы человеческого организма, что в значительной степени является отражением общей тенденции увеличения числа инфекционных заболеваний, вызванных вирусами.

Целью работы было изучение противогерпетической активности оригинального лекарственного средства – геля Альтабор. Исследования осуществляли на модели генитальной герпетической инфекции у морской свинки с использованием штамма вируса простого герпеса-2.

В результате проведенных исследований установлено, что профилактическое использование геля Альтабор один раз в сутки снижало проявления симптоматики до 20,0 баллов, что соответствует терапевтическому эффекту $59,0 \pm 10,6\%$, а также сокращало течение заболевания до 7–9 суток. При лечебной схеме применения геля Альтабор проявления симптоматики снижались до 5,0 баллов, что соответствует индексу лечебного действия $89,7 \pm 6,1\%$, и достоверно сокращался срок течения болезни до 5–7 суток. К тому же, гель Альтабор как в лечебной, так и профилактической схемах применения по эффективности более чем в 1,5 раза превышал показатели референтного препарата Виролекс.

S. L. Rybalko¹, T. V. Krutskikh², A. S. Shalamay³

¹ Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv

² National Pharmaceutical University, Kharkiv

³ JSC SIC «Borshchahivka CPP», Kyiv

STUDY OF ANTIHERPETHETICAL ACTIVITY OF GEL ALTABOR

Key words: altabor, gel, antiherpethetical activity, herpes

ABSTRACT

Today herpes infection attracted more and more attention both medical and non-medical circles of society. This is due to the fact that herpes, known since ancient times as a little common and least important disease in recent years has greatly expanded its importance in human pathology. Increased interest in herpes infection is caused by a number of other reasons, and above all the fact that herpes is spread in different parts of the world, affecting up to 95% of the population, and calling it a virus capable of damaging virtually all organs and systems of the human body, what is largely a reflection areof the general trend of increase in the number of infectious diseases caused by viruses.

The aim of the study was investigation of antiherpetic activity of the original drug gel Altabor. Studies were conducted on a model of genital herpes virus infection in guinea pigs using a strain of herpes simplex virus-2.

The studies found that the prophylacticuse gel of Altabor on cedaily reduced manifestations of symptoms to 20,0 points corresponding the rapeuticeffect $59,0 \pm 10,6\%$, andalsoreduces the diseaseto 7–9 days. When applying of treatments cheme of gel Altabor manifestation of symptoms decreased to 5,0 points, which corresponds to the index of the rapeuticactionof $89,7 \pm 6,1\%$ and significantly reduces the diseaseto 5–7 days. In addition, the gel Altaborin therapeutic and prophylactic use of schemes of more than 1,5 times higher than the reference product Viroleks.

Електронна адреса для листування з авторами: tvkrut@ukr.net