

ВИВЧЕННЯ ДІЇ КОМПЛЕКСНОГО ІНДУКТОРУ ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕРПЕТИЧНОМУ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІ

Скроцька О.І.¹, Жолобак Н.М.², Антоненко С.В.³, Карпов О.В.¹

¹Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

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

³Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Громашевського Л.В., Київ, Україна

E-mail: Shevchukk@yandex.ru

Герпес – одне із найбільш поширених захворювань, що викликається вірусом простого герпесу (ВПГ), йому належить одне із перших місць серед причин смертності від вірусних інфекцій. За даними ВООЗ близько 90% населення Земної кулі інфіковані ВПГ, а 10-20% із них мають ті чи інші прояви герпетичної хвороби. ВПГ належить етіологічна роль у виникненні енцефаліту, менінгіту та менінгоенцефаліту вірусної природи [1]. Тому доволі актуальним є пошук та розробка речовин, здатних до протигерпетичної дії. Серед них чільне місце займають індуктори інтерферону (ІФН) [2].

Раніше було показано, що інтерфероніндукуючий молекулярний комплекс, який утворюється при взаємодії дріжджової РНК з дигідрохлоридом тилорону (МК), пригнічує репродукцію ряду РНК-вмісних вірусів в умовах *in vitro* [3]. Метою даної роботи було дослідження дії МК в на ДНК-вмісний вірус – ВПГ-1 – умовах *in vivo*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Для створення моделі герпетичного менінгоенцефаліту мишей лінії Balb/c (вагою 10-12 г) інфікували внутрішньомозково ВПГ-1 в дозі 100 LD₅₀/0,025 мл (титр вірусу становив 5 lg LD₅₀).

Препаратами порівняння були: стандартний протигерпетичний препарат – віролекс (“KRKA”, Slovenia) та еталонний індуктор інтерферону (ІФН) – *poly(I)-poly(C)* (“Sigma”, Germany). Тваринам вводили препарати за

терапевтичною схемою двократно внутрішньоочередно (через добу та через три доби після інфікування) в дозах, що за літературними даними чи власними попередніми дослідженнями були максимально ефективними: МК – 1,46 мг/кг, *poly(I)-poly(C)* – 0,66 мг/кг, віролекс – 100 мг/кг. Контрольним інфікованим тваринам вводили дистильовану воду.

Ефективність протівірусної дії застосованих препаратів та вибраної схеми їх введення оцінювали за показниками тривалості життя інфікованих тварин, кратності захисту (КЗ) та індексу ефективності (ІЕ) препаратів [4]. Рівень реплікації ВПГ-1 у мозковій тканині досліджуваних тварин визначали за методом ПЛР [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Внутрішньомозкове введення ВПГ-1 викликало розвиток герпетичного менінгоенцефаліту, який у контрольних тварин супроводжувався 100% летальністю на 9 день після інфікування (Рис. 1).

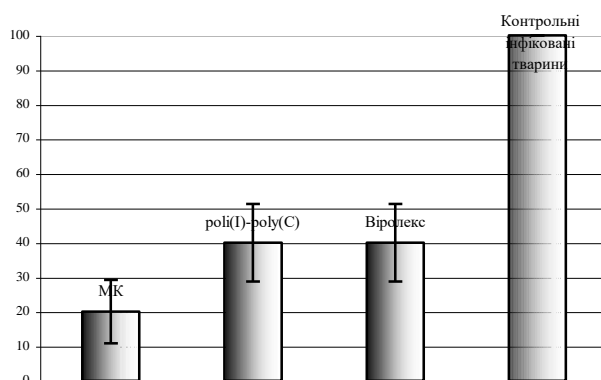


Рис. 1. Летальність мишей лінії Valb/c при експериментальному герпесвірусному менінгоенцефаліті.

В групі тварин, які отримували МК, летальність за весь період спостережень (21 день) склала 20%. Ефективність *poly(I)-poly(C)* та віролексу практично не відрізнялась: смертність тварин в обох випадках склала 40%. Таким чином, у порівнянні із офіційними препаратами МК виявився найефективнішим: летальність мишей, лікованих МК, була в 2 рази меншою, ніж в групах тварин, що отримували віролекс та *poly(I)-poly(C)*.

Розрахунок КЗ досліджуваних препаратів (Табл.1.) підтверджує ефективність застосування МК: КЗ МК виявилась в 2 рази більшою, ніж віролексу та *poly(I)-poly(C)*.

Таблиця 1. Захисна дія МК та препаратів порівняння при експериментальному герпес-вірусному менингоенцефаліті.

№ п/п	Препарат	Доза, мг/кг	Смертність тварин, %	КЗ	ІЕ
1	МК	1,46	20	5	80
2	Віролекс	100	40	2,5	60
3	<i>Poly(I)-poly(C)</i>	0,66	40	2,5	60
4	Контрольні інфіковані тварини	—	100	—	—

Достовірним показником протівірусної активності препарату є $IE \geq 60$ [6]. ІЕ МК при застосованій схемі введення складає 80, що повністю відповідає вимогам до ефективних протівірусних препаратів, тоді як ІЕ 60 віролексу та *poly(I)-poly(C)* є нижнім гранично допустимим значенням.

Визначення рівня реплікації ВПГ-1 в мозку інфікованих тварин дозволяє говорити про інтенсивність вірусної репродукції. (Рис. 2).

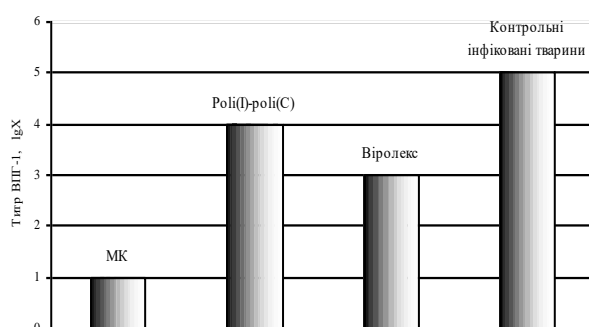


Рис. 2. Рівень реплікації ВПГ-1 в тканині мозку мишей лінії Balb/c при експериментальному менингоенцефаліті.

В групі контрольних інфікованих тварин титр ВПГ-1 становив 5 lg LD₅₀, найбільший вірусінгібуючий ефект справляло застосування МК – зниження титру вірусу на 4 lg; віролекс викликав зниження титру ВПГ-1 на 2 lg, а *poly(I)-poly(C)* – на 1 lg.

Таким чином, як за результатами смертності вірус-інфікованих тварин, КЗ, ІЕ досліджуваних препаратів, так і визначення рівня репродукції ВПГ-1 в

мозковій тканині експериментальних тварин, найбільш ефективним виявився досліджуваний комплекс (МК). Препарати порівняння: *poly(I)-poly(C)* та віролекс були менш ефективними.

Отримані результати дозволяють розглядати запропонований комплексний препарат дріжджової РНК з тилороном як протигерпетичний засіб, перспективний для подальшого дослідження, що характеризується більшою ефективністю в порівнянні зі стандартними офіційними препаратами.

-
1. Владимирова Е.В. Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1997. – №2. – С. 45-51.
 2. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов // Вестн. Рос. АМН. – 1999. № 4. – С. 52-56.
 3. Karpov A.V., Zholobak N.M., Spivak N.Ya., Rybalko S.L., Antonenko S.V., Krivokhatskaya L.D. Virus-inhibitory effect of a yeast RNA-tilorone molecular complex in cell cultures. // Acta Virologica. – 2001. – Vol. 45 – P. 181-184.
 4. Методы испытания и оценки противовирусной активности химических соединений в отношении вируса гриппа. Метод. указания. Сост. проф. В.И.Ильенко – Л. – 1977. – 35 с.
 5. Инструкция по применению тест-системы “АмплиСенс ВПГ I, II-430” для выявления ДНК вируса простого герпеса человека I и II типов методом полимеразной цепной реакции.
 6. Щербинская А.М., Дяченко Н.С., Рыбалко С.Л. и др. Изучение антивирусного действия потенциальных лекарственных средств. В кн. Доклинические исследования лекарственных средств. К. – 2002. – С. 394-420.