

УДК 547.88:615.322

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНА ПИНОСТРОБИНА

¹Г.К. Мукушева, ¹Г.М. Байсаров, ¹П.Ж. Жанымханова, ¹А.Ш. Турысбаева,
²А.П. Богоявленский, ²В.Э. Березин, ¹С.М. Адекенов

¹АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

²РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Республика Казахстан, г. Алматы

E- mail: phyto_pio@mail.ru

На основе молекулы гидразона пиностробина синтезированы его новые производные. Выявлена значительная противовирусная активность полученных образцов новых производных гидразона пиностробина.

Ключевые слова: пиностробин, производные гидразона пиностробина, противовирусная активность.

STUDY OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF SOME HYDRAZONE PINOSTROBIN DERIVATIVES

¹G.K. Mukusheva, ¹G.M. Baisarov, ¹P.Z. Zhanymkhanova, ¹A.Sh. Turysbaeva,
²A.P. Bogoyavlensky, ²V.E. Berezin, ¹S.M. Adekenov

¹"Fitohimiya" International scientific and manufacturing holding, Karaganda, Kazakhstan

²Microbiology and Virusology Institute, Almaty, Kazakhstan

E- mail: phyto_pio@mail.ru

New derivatives on the basis of hydrazone pinostrobin molecule were synthesized. Significant antiviral activity of received samples of new hydrazone pinostrobin derivatives was identified.

Keywords: pinostrobin, hydrazone pinostrobin derivatives, antioxidant activity.

В последние десятилетия пристальное внимание исследователей привлекает поиск количественных соотношений структура-свойство химических соединений, позволяющих предсказывать их разнообразные свойства. Актуальным является получение новых производных пиностробина, обладающих высокой специфической биологической активностью.

Цель работы: исследование противовирусной активности некоторых производных гидразона пиностробина.

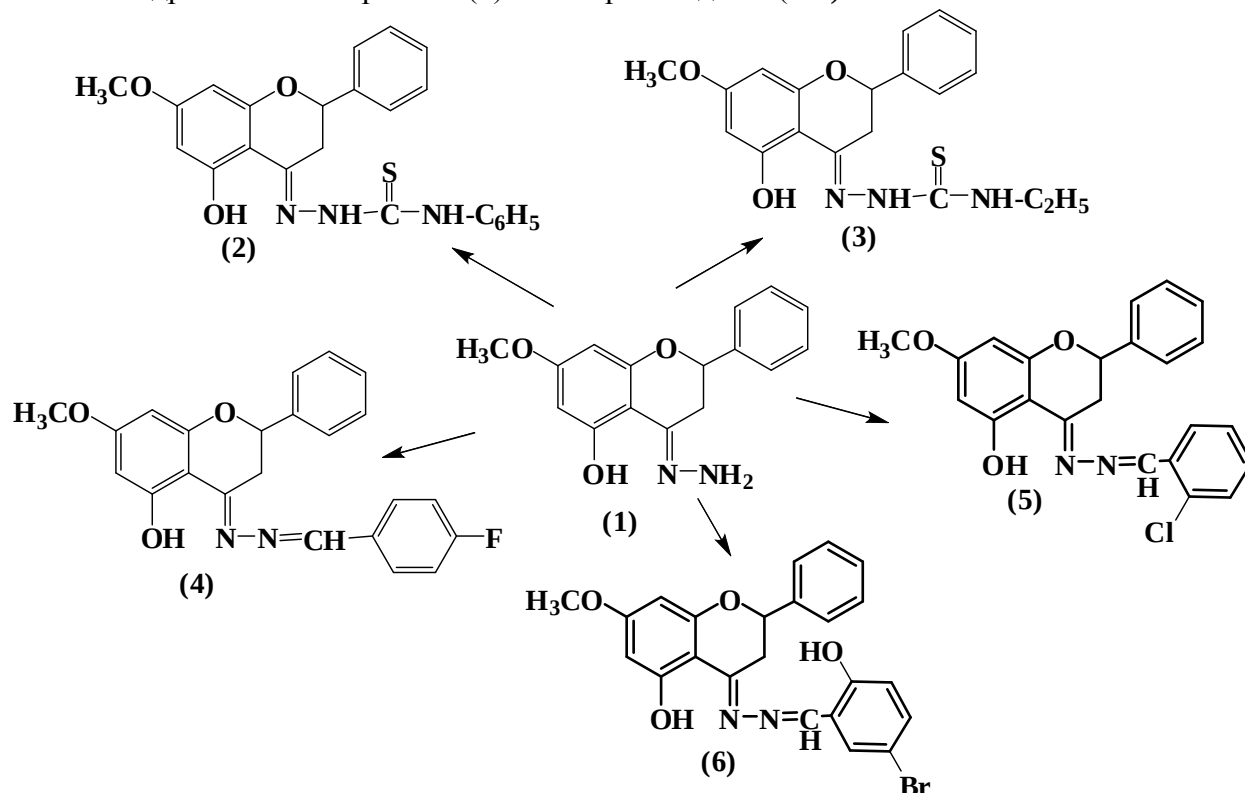
В работе были использованы следующие ортомиксовирусы: вирус гриппа птиц, штамм A/FPV/34/1 (H7N1), вирус гриппа человека, штамм A/Алматы/8/98 (H3N2), вирус гриппа свиней A/swine/Iowa/30 (H1N1). Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 36 часов при 37 °С.

Вирусингибирующие свойства соединений изучали в экспериментах с ортомиксовирусами на куриных эмбрионах. Определение противовирусных свойств выполняли методом «скрининг-тест», рассчитанным на нейтрализацию вируса в количестве 100 ЭИД₅₀ заданными концентрациями препаратов. Вирулицидную

активность исследуемых веществ определяли путем обработки вирусосодержащего материала химическими соединениями при 37 °С в течение 30 мин с последующим титрованием инфекционности обработанного материала. За реальное вирулицидное действие принимали разность между титром вируса в пробе без экспозиции и его титром после. Если разность в титрах составляла 1,0 – 2,0 lg, то вещество считали обладающим умеренной или выраженной противовирусной активностью [1].

Инфекционный титр вирусов определяли по методу Reed и Muench [2].

В наших исследованиях проводилось сравнительное изучение антивирусных свойств гидразона пиностробина (1) и его производных (2-6).



Вирусингибирующая активность соединений (1-6) исследована в концентрации от 0,0016% до 0,2%, что соответствовало дозам 0,003 – 0,4 мг на куриный эмбрион (0,06 – 8 мг/кг). Установлено, что в заданном диапазоне доз исследованные образцы способны подавлять репродукцию вируса гриппа человека А/Алматы/8/98 (H3N2) не более, чем на 12%. При этом производные (5) и (6) проявляли более выраженные противовирусные свойства по отношению к вирусу гриппа человека штамм А/Алматы/8/98 (табл. 1), чем образцы (2-3) и (1).

Таблица 1 – Вирусингибирующая активность образцов при воздействии на штамм вируса гриппа человека А/Алматы/8/98 (H3N2)

Образцы	Вирусингибирующая активность (%) в дозе мг/куриный эмбрион			
	0,003	0,02	0,08	0,4
1	2	3	4	5
Гидразон пиностробина (1)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
2-(5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-илиден)-N-фенилгидразино-1-карботиоамид (2)	0,0±0,0	2,1	3,6	3,6
N-этил -2-(5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-илиден) гидразино-1-карботиоамид (3)	0,0±0,0	1	1,5	3,6

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
4-((4-фторбензилиден) гидразоно)-7-метокси -2-фенилхроман-5-ол (4)	0,0±0,0	2,1	6,0	6,25
4-((2-хлорбензилиден) -гидразоно)-7-метокси -2-фенилхроман-5-ол (5)	0,0±0,0	0,0±0,0	6,25	12,5
4-((2-гидрокси-5- бромбензилиден) -гидразоно)-7-метокси -2-фенилхроман-5-ол (6)	0,0±0,0	0,0±0,0	10	12

Изучена вирусингибирующая активность образцов на модели вируса гриппа птиц штамм A/FPV/34/1 (H7N1) (табл.2). Показано, что в исследуемом интервале доз образцы (1-3), (4) и (5) подавляли инфекционный титр вируса не более, чем на 12%. При изучении вирусингибирующих свойств исследуемых образцов на модели вируса гриппа, штамм A/swine/Iowa/30 (H1N1) (табл. 3), установлена аналогичная ситуация: образцы (1-3), (4) и (5) подавляли инфекционный титр вируса не более, чем на 15%, а образец (6) не проявил вирусингибирующую активность.

Таблица 2 – Вирусингибирующая активность образцов при воздействии на штамм вируса гриппа птиц A/FPV/34/1 (H7N1)

Образцы	Вирусингибирующая активность (%) в дозе мг/куриный эмбрион			
	0,003	0,02	0,08	0,4
(1)	0,0±0,0	0,0±0,0	2,1±0,3	4,2±0,6
(2)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	4,2±0,6
(3)	0,0±0,0	0,0±0,0	4,2±0,6	6,25±0,8
(4)	0,0±0,0	2	6,25±0,8	10±1,3
(5)	0,0±0,0	0,0±0,0	6,25±0,8	12±1,6
(6)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

Таблица 3 – Вирусингибирующая активность образцов при воздействии на штамм вируса гриппа птиц A/swine/Iowa/30 (H1N1)

Образцы	Вирусингибирующая активность (%) в дозе мг/куриный эмбрион			
	0,003	0,02	0,08	0,4
(1)	0,0±0,0	0,0±0,0	3,1	5,2
(2)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	5,2
(3)	0,0±0,0	0,0±0,0	5,2	7,25
(4)	0,0±0,0	2	8,25	12
(5)	0,0±0,0	0,0±0,0	6,25	15
(6)	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

Таким образом, показано, что исследуемые образцы в интервале исследуемых доз не проявляли ярко выраженной вирусингибирующей активности. Однако, установлено, что в ряду исследуемых соединений образцы (4) и (5) обладают более выраженной антивирусной активностью.

В результате изучения образцов на вирулицидную активность выявлено, что образцы (1) и (2) подавляли инфекционность вируса гриппа на 0,75lg, что сопоставимо с некоторыми коммерческими противовирусными препаратами.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что среди полученных соединений образцы 4-((4-фторбензилиден)гидразоно)-7-метокси-2-фенилхроман-5-ола (4) и 4-((2-хлорбензилиден) -гидразоно)-7-метокси -2-фенилхроман-5-ола (5) обладали слабой вирусингибирующей активностью, а образцы гидразона пиностробина (1) и 2-(5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-илиден)-N-фенилгидразио-1-карботиоамида (2) – средневыраженной вирулицидной активностью.

Выводы

Установлено, что в тестируемом диапазоне доз 0,03 – 0,4% у всех исследованных производных гидразона пиностробина не было достигнуто ЛД₅₀. В дозе 0,4 мг/куриный эмбрион образцы 4-((4-фторбензилиден) гидразоно)-7-метокси-2-фенилхроман-5-ола (4) и 4-((2-хлорбензилиден)-гидразоно)-7-метокси-2-фенилхроман-5-ола (5) способны подавлять репродукцию вирусов гриппа от 10 до 30%. Образцы гидразона пиностробина (1) и 2-(5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-илиден)-N-фенилгидразио-1-карботио-амида (2) способны подавлять инфекционность вирусов гриппа не более, чем на 0,5 lg.

Библиографический список

1. Противовирусная активность адамантансодержащих гетероциклов / Н.В. Макарова, Е.И. Бореко, И.К. Моисеев и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – №1. – С. 5-7.
2. Reed L., Muench H. A Simple method of estimating fifty percent endpoints // Amer. J. Hyg. 1938. Vol. 27. P. 493-497.

Мукушева Гулим Кенесбековна – кандидат химических наук АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: phyto_pio@mail.ru.

Байсаров Габиден Маратович – бакалавр химии АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: phyto_pio@mail.ru.

Жанымханова Пернеш Жайдарбековна – магистр химии АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: phyto_pio@mail.ru.

Турысбаева Азимкул Шилдебаевна – бакалавр химии АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: phyto_pio@mail.ru.

Адекенов Сергазы Мынжасарович – академик НАН РК, доктор химических наук, профессор АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: phyto_pio@mail.ru.