

УДК: 501-54.055-66

Литиевая соль акридонуксусной кислоты как субстанция для медико-биологических исследований

Половцев С.В., Носков Ф.С., Белозеров И.М., Панич А.Е., Галилеев С.М.

В статье рассматривается новый противовирусный иммуномодулирующий препарат с чрезвычайно высокой бактерицидной и, особенно, вирулицидной эффективностью против РНК и ДНК вирусов, обладающий микоцидным и альгицидным эффектом. Рассмотрены пути эффективного использования препарата в народно-хозяйственных продуктах.

Ключевые слова: препарат медицинский, противовирусный, иммуномодулирующий, бактерицидный, микоцидный, альгицидный, литий, акридонуксусная кислота, наноформа.

Lithium salt of acrydon-acetic acid as a substance for biomedical research

Polovtcev S.V., Noskov Ph.S., Belozеров I.M., Panich A.E., Galileev S.M.

The article considers a new antiviral and immunomodulating drug with extremely high bactericidal, and particularly virucidal activity against RNA and DNA viruses, mycocidal and algicidal effect. Ways of the effective use of the drug in the national economic products are discussed.

Key words: medication, antiviral, immunomoduliruyuschy, bactericidal, mikotsidny, algicidal, lithium, akridonuksusnaya acid nanoforms

Введение

Известны фармакологические эффекты солей лития, используемые фармакопеей ряда стран, СССР и России [1, 3]. Нами собрана библиография более 600 работ, посвященных положительному влиянию литиевых солей на растительный и животный мир и человека.

Помимо разрушающего действия иона лития на отложения солей при почечнокаменной болезни в упомянутых источниках есть указания на иммуностимулирующее действие лития, способность поляризовать мембраны и, тем

самым, способствовать фармакологически активному аниону проникать в клетку.

В 90-е годы 20 века в России разработан сначала как ветеринарный, а затем и медицинский препарат «Неовир» — натриевая соль акридонукусной кислоты — противовирусный и иммуномодулирующий (НАУК).

Ф.С. Носков, многие годы работавший в области исследования литиевых препаратов, испытал литиевую соль акридонукусной кислоты (ЛАУК) «Виролит» как альтернативу «Неовиру».

Известны применяемые в противовирусной терапии лекарственные средства на основе литиевых солей [10], например, хлорид лития, где противовирусным действием обладают ионы лития вне зависимости от того, в состав какой соли они входят (сукцинат, карбонат, бензоат).

Указанные средства дают определенный лечебный эффект при их использовании в виде таблеток, на мажевой основе, при электрофорезе растворов. Однако, эти лекарственные средства при относительно низкой токсичности не обладают противовирусным действием (активностью) в отношении РНК содержащих вирусов (гриппа, арбовирусов и др.).

Наиболее близким по механизму воздействия на клетку иммунной системы является низкомолекулярный индуктор интерферона (Ниовир, НАУК) [7]. При высокой эффективности и малой токсичности препарат гидрофилен и ограниченно стабилен при хранении. Кроме того он проявляет недостаточную эффективность в отношении ДНК содержащих вирусов. Эффективность обеспечивается только за счет повышения неспецифической резистентности (индукция интерферонов альфа/бета).

На этом основании мы считали своей задачей синтезировать и испытать низкомолекулярное химическое соединение, биологическое действие которого сочетало двухстороннюю активность, то есть препарат должен обладать ингибирующей активностью в отношении определенных этапов репродукции вируса, а также способностью индуцировать гибель и удаление инфицированных клеток из организма или эффективными функциями, обеспечивающими инактивацию и элиминацию патогенна без цитопатического действия на инфицированную клетку.

Результаты и обсуждение

Результат от использования «Виролита» [4, 5, 7] заключается в значитель-

ном повышении эффективности препарата в отношении ДНК содержащих вирусов (в несколько тысяч раз), сочетании неспецифического действия за счет индукции интерферона с прямым противовирусным действием на репродукцию вируса в инфицированной клетке и удобстве использования препарата перорально.

В отличие от ранее известного действия литиевых солей на ДНК содержащие вирусы, где противовирусным действием обладает в первую очередь ион лития [8], «Виролит» (ЛАУК) активна и в отношении ДНК и РНК содержащих вирусов, и это действие распространяется не только на вирусы герпеса, оспы, аденовирусы (ДНК геномные вирусы), но и на вирусы гриппа А и В, японского энцефалита, венесуэльского энцефаломиелита, вируса лихорадки долины РИФТ (РНК геномный вирус).

«Виролит», по нашему мнению, является индуктором синтеза и секреции цитокинов, главным образом противовоспалительных цитокинов, активирующих функциональную активность натуральных киллеров и макрофагов, тем самым обеспечивая литическое действие на клетки, несущие чужеродную генетическую информацию, и иные эффекторные функции специфических цитотоксических CD8(+)T клеток, обеспечивая нецитологическую инактивацию и элиминацию патогена из инфицированной клетки.

С другой стороны, препарат проявляет ингибирующее действие на репродукцию вирусов, обладая способностью специфического взаимодействия с вирусной мишенью.

Синтез субстанции осуществляется с использованием отечественных компонентов, применяемых в медицине.

Свойства «Виролита» при хранении в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение срока наблюдения (1,5 года) не менялись. Острая токсичность для мышей ЛД₅₀ — 713 мг/кг при внутрибрюшном введении. Не вызывает аллергических осложнений и побочных реакций.

«Виролит» может применяться вместе с антибиотиками, сульфаниламидами, гормонами, сывороточными белками. Применение «Виролита» не препятствует использованию традиционной патогенетической и симптоматической терапии. Эффективные терапевтические дозы для мышей 50—100 мг/кг, терапевтический индекс больше 10. При внутримышечном введении «Виролит» быстро проникает в кровь, достигая максимального уровня через 2 часа в неизменном виде. Из организма выводится с мочой в неизменном виде, и через 24 часа в крови и моче не обнаруживается.

Нам не удалось после получения патента на «Виролит» найти средства на подготовку субстанции и проведение доклинических испытаний ни у отечественных фармкомпаний, ни у западных медицинских фондов. Уход из жизни руководителя этих работ д.м.н. Ф.С. Носкова с его опытом и связями в области микробиологии и эпидемиологии затормозил развитие исследований по патенту.

В 2011 г. АО «Медбиофарм» (Обнинск) испытал оставшуюся у нас субстанцию «Виролита» в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. В результате было показано, что «Виролит» в культуре тканей имеет наивысшую эффективность против вируса герпеса в сравнении с известными препаратами.

В Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины исследован «Виролит», внедрённый в нанопоры нанодисперсного активного диоксида кремния, как энтеросорбента, и была показана его высокая эффективность [2].

Поскольку вышеуказанная форма «Виролита» в нанопорах нанодисперсного активного диоксида кремния нерастворима в воде, он может в виде суспензии быть введён в раковую опухоль. В отличие от других форм литиевых препаратов такая форма не должна выводиться из опухоли за 24 часа. Такая форма, возможно, будет разрушать раковые клетки путем образования трития-β-излучателя, как следствие естественного потока тепловых нейтронов с поверхности Земли (один нейтрон/сек/см² — 7500 в сутки).

Целесообразность такого пути подтверждается американскими исследованиями, где нанопоры нанодисперсной двуокиси кремния из шелухи риса инкрустированы противоопухолевыми антителами. Из такой формы антитела взаимодействуют только с раковыми клетками и не оказывают вредного действия на здоровые клетки, что наблюдается при введении суспензии антител [9].

Выводы

Новая форма наноразмерного «Виролита» нерастворимого в нанопорах нанодисперсной двуокиси кремния, как пролонгированный вариант противовирусного и иммуностимулирующего препарата может представить интерес для вирусологов.

Авторы открыты к взаимодействию и готовы предоставить препараты ис-

следователям безвозмездно.

Литература

1. Васичкин В. Эстетический массаж. СПб.: Невская книга. Эксмо пресс. С. 393—403.

2. Кузнецов А.Ф., Половцев С.В., Осипов Ю.Г., Краснов А.А., Галилеев С.М., Белов И.В. Разработка новых энтеросорбентов на основе модифицированного активного аморфного нанопористого нанодисперстного кремнезёма // Биотехнология. Взгляд в будущее. Материалы III Международной научной Интернет-конференции. (Казань, 25—26 марта 2014 г.). В 2 т. / Сервис виртуальных конференций Рах Grid; сост. Синяев Д. Н. Казань: ИП Синяев Д. Н. . 2014. Т. 1. С. 135—141.

3. Мошковский М.Д. Лекарственные средства. Справочник в 2 томах. М.: Медицина. 1984. Т.1. 503 с. /с. 104—106/.

4. Носков Ф.С., Кацалуха В.В. и др. «Новое противовирусное средство» широкого спектра действия// Материалы научной конференции «Проблемы инфекции в клинической медицине» ВМА им. С.М.Кирова. СПб. 15.12. 2002. С. 238.

5. Носков Ф.С., Бичурина М.А., Половцев С.В. и др. «Противовирусное иммуномодулирующее средство». Патент РФ 2202548 от 6.05.2001 г.

6. Патент США N 4314061, МКИ С 07 D 413/14, НКИ 544-80. Некоторые 3,6-бис(гетероаминоалкокси) акридины, К.С. Murdock, R.Damiani, F.E. Durr. Заявлен 01.08.77, опубликован 02.02.82.

7. Травкин О.В., Яковлева Е.В., Буянова Е.В. Ниовир. Патент РФ 2020941, 15.10.1994 .

8. David Horrobin (Lithium Research Institute, Cantvill, Nova Scotia, Canada) "Lithium in control of herpes virus infection" in book Lithium ed. Ricardo Obech, New York 1980 p 133—143

9. <http://www.nanonewsnet.ru/news/2010/nanosoty-iz-kremnezema-pomogayut-antitelam-ubivat-rakovye-opukholi>

10. Skinner O.K.B., Hagley C., Vichan A. et al. "The effect of Litium chloride on the eplication of Herpes simplex virus". Med. Mickrobiol Immunol 1980, 168 p 139—148

Literature

1. Vasichkin V. Esteticheskij massazh. SPb: Nevskaya kniga. Eksmo-press. S. 393—403.

2. Kuznecov A.F., Polovcev S.V., Osipov Yu.G., Krasnov A.A., Galileev S.M., Belov I.V. Razrabotka novyx enterosorbentov na osnove modifitsirovannogo aktivnogo amorfnogo nanoporistogo nanodisperstnogo kremnezyoma// Biotexnologii

ya. Vzglyad v budushhee: iii mezhdunarodnaya nauchnaya internet-konferenciya : materialy konf. (kazan, 25—26 marta 2014 g.) : v 2 t. / servis virtualnyx konferencij pax grid; sost. sinyaev d. n. - kazan : ip sinyaev d. n. , 2014.— t. 1. - 175 s.— 135—141.

3. Moshkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva. spr. v 2 tomax. Moskva: Medicina, 1984 g. t1 s.503 s. 104—106.

4. Noskov F.S., Kacaluxa V.V. i dr. Novoe protivovirusnoe sredstvo» shirokogo spektra dejstviya. materialy nauchnoj konferencii «problemy infekcii v klinicheskoj medicine» VMA im. S.M.Kirova. SPb 14.01. 2003. С. 110—116.

5. Patent RF N 2202548 ot 6.05.2001g. Noskov f.s., bichurina m.a., polovcev s.v. i dr. «protivovirusnoe immunomoduliruyushhee sredstvo».

6. Patent SShA 4314061 mkis 07 d 413/14

7. Travkin O.V., Jakovleva E.V., Bujanova E.V. Niovir. Patent RF N 2020941, 15.10.1994.

8. David Horrobin (Lithium Research Institute, Cantvill, Nova Scotia, Canada) “Lithium in control of herpes virus infection” in book Lithium ed. Ricardo Obech, New York 1980. p 133—143

9. <http://www.nanonewsnet.ru/news/2010/nanosoty-iz-kremnezema-pomogayut-antitelam-ubivat-rakovye-opukholi>

10. Skinner O.K.B., Harley C., Vichan A. et al. "The effect of Litium chloride on the eplication of Herpes simplex virus”. Med. Mickrobiol Immunol 1980, 168 p 139—148