

Хамзаева З.А., Арыстанова Т.А., Рахимов К.Д.

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Z.A. Khantzaeva, T.A. Arystanova, K.D. Rakhimov

DRUG DEVELOPMENT WITH ANTIVIRAL ACTIVITY

УДК.616-78/1.2

Теоретически обоснованы и разработаны составы сиропа для детей «Вирустат» и капсул для взрослых «Вирустат Е». обладающие противовирусной, иммунокорректирующей, антиоксидантной активностью, которые могут быть использованы для лечения ВИЧ – инфицированных

Theoretical basis and developed compositions syrups for children "Virustat" and capsules for adult "Virustat E", which have antiviral, immunoregulatory and antitoxical activity, some were see to make use for treatment of aids

Солодка - ценнейшее лекарственное растительное сырье, содержащее комплекс биологически активных веществ, в том числе, основным компонентом является глицирризиновая кислота (ГК).

Одним из самых важных свойств ГК, обеспечивающих её эффективность при лечении различных инфекционных заболеваний, является способность оказывать общеукрепляющее действие и усиливать резистентность у лиц с ослабленным иммунитетом. Эти свойства ГК и ее производных обусловлены её способностью активировать Т лимфоциты, усиливать фагоцитоз, стимулировать продукцию собственных интерферонов, что в конечном итоге позволяет организму эффективно бороться с инфекцией [1-3].

В практике мировой медицинской науки выявлены эффективные иммуностимулирующие свойства ГК, с выраженным проявлением корректирующего, стимулирующего, десенсибилизирующего и супрессивного действия. Доказано, что ГК оказывает иммунорегулирующий и стимулирующий способностью активировать экстратимусовые Т-лимфоциты в печени. Были проведены комплексные клинколабораторные исследования иммуотропных свойств этих препаратов при таких детских патологиях, как тимомегалия, инфекционно-гнойные менингиты, сепсисы, аллергодерматозы и др., сопровождающиеся нарушениями иммунного статуса организма ребенка. В результате применения данных препаратов наступала выраженная нормализация иммунологических и клинических показателей [4-9].

Получены новые данные об антивирусной активности ряда препаратов (антисмысловые олигонуклеотиды, б-глицирризиновая кислота и ее производные, производные энциклана и др.) Результаты этих исследований показали, что высокой противовирусной активностью, в том числе анти-ВИЧ- активностью, обладают производные б-глицирризиновой кислоты [10-12].

Синтезирован препарат ниглизин – полусинтетическое производное ГК, являющийся перспективным ингибитором ВИЧ-1, ВИЧ-2 и индуктором

гамма-интерферона. Препарат оказался активен также против мутантных форм ВИЧ, резистентных к действию известного нуклеозидного противовирусного препарата - азидотимидина [13-15].

Кислота глицирризиновая (КГ) и ее агликон - глицирретовая кислота (ГЛК) известны своей высокой иммуномодулирующей, противовоспалительной, противоязвенной, антиаллергической, гепа-топротекторной, противовирусной и др. видами биологической активности. КГ обнаружила активность в отношении вируса герпеса простого, ханизм противовирусного действия ГК заключается в ингибировании кеназы Р, влекущее за собой угнетение фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. ГК взаимодействует со структурами вируса (возможно с белками), изменяя различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инактивацией вирусных частиц внутрь клетки, нарушая способность вируса к индукции синтеза новых вирусных частиц [16-17].

ГК, является перспективным для разработки отечественных антивирусных препаратов при лечении инфекционных заболеваний, вызванными различными вирусами, в том числе вирусом иммунодефицита человека.

Нами разработаны новые комбинированные лекарственные препараты в виде сиропа для детей «Вирустат» и капсул для взрослых «Вирустат Е», которые содержат одновременно несколько активных веществ - антивирусный компонент биосластилин, микроэлемент цинка сульфат, аминокислоту глицин, витамины: С, В6, В12, фолевую кислоту, кальция пантотенат, обуславливающие наличие противовирусной, иммунокорректирующей, антиоксидантной активности. В отличие от сиропа капсулы содержат дополнительно Витами Е и глюкозоамин.

Биосластилин - сухой экстракт корня солодки с высоким содержанием глицирризиновой кислоты (не менее 80%), обуславливающей гепатопротекторные, антиоксидантные, антиоксидантные, мембран-ностабилизирующие, иммуномодулирующие, противовоспалительные свойства.

Биосластилин - оригинальный отечественный препарат, разрешенный для широкого медицинского применения в РК в качестве гепатопротекторного средства (рег. уд. РК-ЛС-3-№004554).

С целью усиления иммуотропных, антиоксидантных, противовирусных свойств биосластилина в остав разработанных препаратов введены другие компоненты.

Аскорбиновая кислота участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей, образовании стероидных гормонов, стимулирует индукцию интерферона. Данные современных исследований показали, что витамин С не только ингибирует способность вируса СПИДа к размножению в организме, но и восстанавливает функцию поврежденных клеток иммунной системы, значительно снижая частоту возникновения инфекционных заболеваний неясной этиологии.

Глюкозамин - аминмоносахарид, вырабатываемый в организме человека в суставной жидкости, участвует в обменных процессах в хрящевой ткани. При патологических процессах введение глюкозамина в организм восполняет его естественный дефицит, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости, увеличивает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща, способствует фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, облегчает нормальное отложение кальция в костной ткани, тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах, восстанавливает их функцию и уменьшает боли.

Глицин простая аминокислота, формирующая структуру протеина, играет значительную роль в регуляции обменных процессов в организме, принимает непосредственное участие в синтезе пуринов, креатинина и фосфолипидов, способствует уменьшению развития зудящих дерматозов у больных СПИДом.

Токоферола ацетат - природный антиоксидант, необходим для защиты клеток организма от воздействия свободных радикалов; участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, в тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма.

Пиридоксин необходим для нормального функционирования центральной и периферической декарбоксилации аминокислот, необходим для синтеза антител и эритроцитов, требуется для адекватной абсорбции витамина В₁₂

Пантотеновая кислота является составной частью коэнзима А, играющего центральную роль в ацетилировании (цикле Кребса), в метаболизме жиров, углеводов и аминокислот. Она содержится в значительных количествах в коре надпочечников и стимулирует образование кортикостероидов, предотвращает развитие инфекций.

Фолиевая кислота принимает активное участие в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, влияя, на синтез нуклеиновых кислот и метаболизм аминокислот, т.е. необходима для нормального функционирования клеток крови, ее дефицит приводит к ослаблению иммунной системы.

Цианокобаламин является фактором роста, необходимым для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, участвует в образовании холина, метионина, креатинина, нуклеиновых кислот.

Цинка сульфат необходим для синтеза белков и ДНК, обладает биокаталитическими функциями, участвует в биосинтезе инсулина. У больных СПИДом отмечено ухудшение состояния в связи с недостатком микроэлемента цинка, что связано с инволюцией (сокращением) органов, образующих клетки иммунной системы, приводя тем самым к ослаблению защитных механизмов и увеличению риска заболеваний.

Таким образом, сочетание биологически активных компонентов в предлагаемой композиции обеспечивает ее высокую гепатопротекторную, иммуномодулирующую и противовирусную активность.

Проведен комплекс технологических и биофармацевтических исследований, обоснован состав и технология сиропа и капсул, определена фармацевтическая доступность препаратов в опытах *in vitro*, изучена стабильность.

Разработаны методики идентификации, определения, посторонних примесей и количественного содержания активных ингредиентов препаратов с применением химических и физико-химических методов. Определены спецификации качества препаратов в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РК, предъявляемыми к сиропам и капсулам. Разработаны проекты временных временных аналитических нормативных документов.

Литература:

1. Толстикова Г.А., Мышкин В. А., Балтина Л. А. и др. Антидотная и антирадикальная активность комплексов (3- кислоты глицирризиновой с производными пиримидина //Хим.-фарм. журн.-1996.- №5.- С.36-38.
2. Давыдова Т.Г., Зарудий Ф.С., Балтина Л.А. и др. Фармакологические свойства новых гликопептидов глицирризиновой кислоты //Хим.-фарм. журн. -1995. - №1. -С.41-44.
3. Mackawa T., Kosuge S., Karino A., et al. Biochemical characterization of 60S acidic ribosomal P proteins from porcine liver and the inhibition of their immunocomplex formation with sera from systemic lupus erythematosus (SLE) patients by glycyrrhizin *in vitro* // Biol. Pharm.Bull. -2000,- Vol. 23.-N I.-P. 27-32.
4. Shan S-j., Tanaka H., Shoyama Y. Western blotting method for the immunostaining detection of glucuronides of glycyrrhetic acid using anti-glycyrrhizin monoclonal antibody //Biol. Pharm. Bull. -1999. - Vol.22, N 2.-P.221-223.
5. «Актуал.вопр.прак. и теор. мед»,- Челябинск, 1995.- С.45.
5. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Насыров Х.М. и др. Новые иммуномодулирующие производные глицирризиновой кислоты //Тез. докл. X Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство". - М., 2003.-С. 724.
6. Ильичева Т.Н., Проняева Т.Р., Шульц Э.Э. и Толстикова Г.А. Иммуностимулирующая активность тритерпенов растительного происхождения и их производных //Журн. микробиол., эпидемиолог, и иммунологии.- 2001.-№ 2.-С.53-56.
7. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Рыжова С.А. Разработка новых средств для борьбы с ВИЧ - инфекцией на основе глицирризиновой кислоты //В кн.: изучение и использование солодки в народном хозяйстве СССР.- Алма-Ата.-Гылым, 1991.-С. 160-161.
8. Hattori T, Ikematsu S, Kaito A, et al. Preliminary evidence

- for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS //Antiviral Research. - 1989. - Vol. 11. — P. 255-262.
9. Ito, M., Nakashima, H., Bada, M., Pawels., et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the in vitro infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus //Antiviral Research. - 1987. - Vol. 7. - P. 127-137.
10. Плясунова О.А., Ильина Т.В., Киселева Я.Ю. и др. Анти-ВИЧ-активность пента-о-никотината глицирризиновой кислоты //Вестник Российской АМН. - 2004,- №11,- С.42-46.

Рецензент: д.м.н. Тилекеева У.М.
