

ГИЛЯЗОВА АЛЛА ВЛАДИМИРОВНА

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия;

МИКРОБИЦИДЫ С АНТИ-ВИЧ-АКТИВНОСТЬЮ

Москва-2010 г.

Поиск новых перспективных соединений, предотвращающих передачу ВИЧ-инфекции, является одной из актуальных задач здравоохранения, поскольку существуют трудности в разработке вакцин, отсутствие средств специфической профилактики, а также появление вариантов ВИЧ-1, обладающих лекарственной устойчивостью. Частью комплексного подхода в системе профилактических мер против распространения ВИЧ/СПИДа является разработка и применение микробицидов.

Целью данной работы был поиск соединений, подавляющих репликацию ВИЧ-1 в различных вирус-клеточных системах, а также определение молекулярно-генетической структуры вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Московской области.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучение молекулярно-генетической структуры вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Московской области.
2. Изоляция актуальных штаммов ВИЧ-1 от ВИЧ-инфицированных лиц с ранней инфекцией.
3. Исследование цитотоксических свойств потенциальных микробицидов, относящихся к различным классам химических веществ (растительные полифенолы, гуминовые вещества, кремниевые наночастицы и аддукты нанокластеров углерода).
4. Оценка противовирусной активности соединений различной природы *in vitro* с использованием референс-штамма и первичного изолята ВИЧ-1.
5. Поиск комбинаций препаратов, проявляющих синергизм при ингибировании ВИЧ-инфекции *in vitro*.

Впервые изучены цитотоксические, противовирусные и вирулицидные свойства кремниевых наночастиц и аддуктов нанокластеров углерода на модели ВИЧ-инфекции *in vitro*. Впервые показана возможность комбинированного использования этих препаратов в комплексе с другими анти-ВИЧ-соединениями.

В результате исследований выявлены наиболее активные соединения, перспективные для создания нового типа микробицидных препаратов, которые позволят быстро и эффективно предотвратить передачу ВИЧ-инфекции половым путем. Обнаружение комбинаций препаратов, подавляющих ВИЧ-инфекцию *in vitro*, делает возможным использование активных соединений в более низких концентрациях, что уменьшит цитотоксичность.

Выявление малой токсичности для клеток препаратов наночастиц кристаллического и пористого кремния, а также аддуктов нанокластеров углерода открывает возможность изучения этих образцов в качестве систем доставки анти-ВИЧ-микробицидов.

В отличие от растворов кремниевых наночастиц водорастворимые аддукты углеродных нанокластеров проявили собственную противовирусную активность.

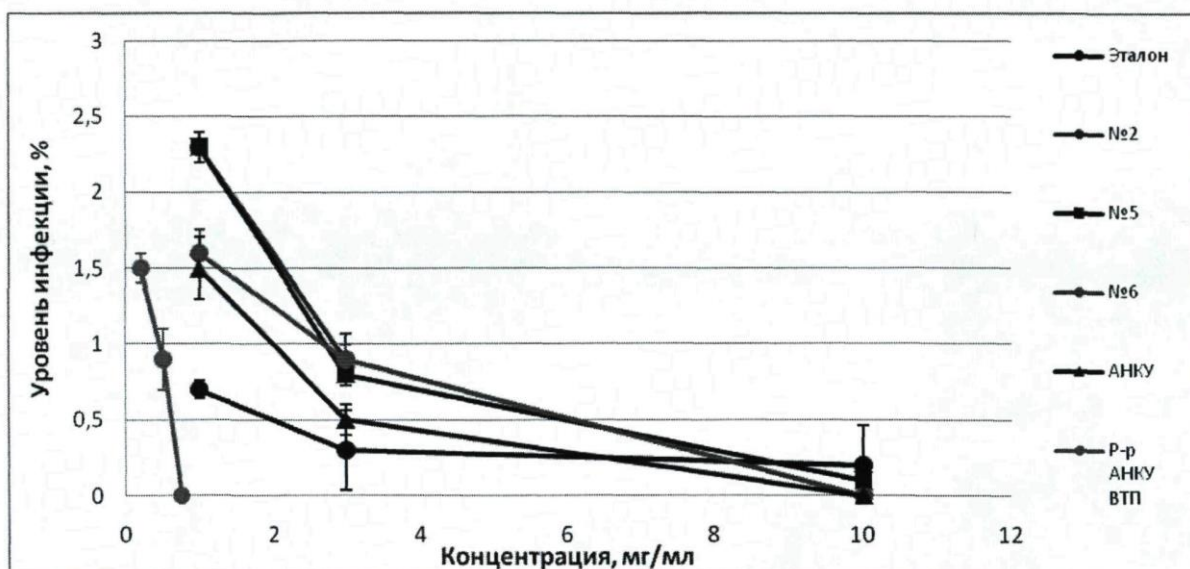


Рис. 29. Вирулицидный эффект водорастворимых аддуктов нанокластеров углерода, выраженный в процентах от контроля инфекции, $M \pm SD$.

Изучение препаратов углеродных нанокластеров как вирулицидных агентов показало, что все образцы способны инактивировать вирус, предотвращая заражение клеток-мишеней.

В нашей работе было проведено исследование аддуктов нанокластеров углерода (АНКУ), торговое наименование «Углерон». АНКУ представляет собой новое функционализированное углеродное соединение, обладающее высокой растворимостью в полярных растворителях, в том числе в воде. Данный препарат относится к группе фуллероидов - гигантских каркасных однослойных, либо многослойных молекул, составленных из сочетания углеродных гексагонов и пентагонов.

Все исследованные водорастворимые аддукты углеродных нанокластеров (эталон, №2, №5, №6, АНКУ и раствор АНКУ ВТП), являлись малотоксичными для клеток СЕМ SS: 50%-ная токсическая доза не была достигнута. При этом наименьшей токсичностью обладали препарат №5 (натриевая соль АНКУ) и легкая фракция АНКУ (раствор АНКУ ВТП). Низкая токсичность препаратов АНКУ также была выявлена и в МПК здоровых доноров.

Было показано, что водорастворимые аддукты углеродных нанокластеров обладают невысокой ингибирующей активностью в отношении ВИЧ-инфекции *in vitro*: 50%-ная эффективная доза этой группы препаратов находилась в пределах 21,4-27,5 мкг/мл в вирус-клеточных системах ШУ-1Вки/СЕМ 88 и СК-8/МПК.

В результате исследования вирулицидного эффекта было показано, что все образцы АНКУ способны инактивировать вирус, предотвращая заражение клеток-мишеней. Наиболее эффективным препаратом является легкая фракция АНКУ (раствор АНКУ ВТП): при добавлении 0,75 мг/мл препарата уровень инфекции снижается до 0%. Таким образом, для вирулицидного действия ЕБ50 для легкой фракции АНКУ (раствор АНКУ ВТП) составила < 0,2 мг/мл, а для остальных образцов < 1 мг/мл.

Исследованы цитотоксические, противовирусные и вирулицидные свойства кремниевых наночастиц и аддуктов нанокластеров углерода. Было показано, что два препарата наночастиц кремния обладают низкой токсичностью, не подавляют вирусную репродукцию, но проявляют заметный

вирулицидный эффект. Тогда как водорастворимые аддукты нанокластеров углерода проявляют и вирулицидное, и противовирусное действие. При совместном использовании АНКУ с АЗТ, растительными полифенолами или гуминовыми кислотами обнаружен синергидный эффект.