

## ПРОБЛЕМИ БІОЛОГІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ

УДК 547.622:57.083.23

DOI: 10.20535/1810-0546.2016.2.68691

Т.А. Богун<sup>1</sup>, Л.Г. Жолнер<sup>1</sup>, Т.І. Бикова<sup>2</sup>, Н.М. Жолобак<sup>2</sup>, М.Я. Співак<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний технічний університет України “КПІ”, Київ, Україна

<sup>2</sup>Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ, Україна

### АНТИВІРУСНА Й ІНТЕРФЕРОНІНДУКУЮЧА АКТИВНІСТЬ НОВИХ СПОЛУК – ПОХІДНИХ ІНДОЛОХІНОКСАЛІНУ

**Background.** The development of new drugs with antiviral activity and the ability to induce interferon is an urgent task, taking into account the rapid spread of viral infections, development of resistance the virus strains to existing antiviral drugs and the overall decline of the immune response.

**Objective.** Determine the antiviral activity and interferon inducer actions of indolequininoxalines derivatives in terms of *in vitro*.

**Methods.** The work on PST cell cultures in conditions of *in vitro* antiviral and interferon inducer of the 18 new indolequininoxalines derivatives was studied.

**Results.** The ability of indolequininoxalines derivatives to inhibit the development of viral cytopathic effect on the model PST-BBC only in therapeutic regimens was shown. In the model of inoculated cell cultures PST is shown that 12 compounds are capable of inducing interferon in low concentrations.

**Conclusions.** Among the indolequininoxalines derivatives RG-61 compound as a promising for further studies was identified, which has a low toxicity (as compared to a number of compounds derived), has antiviral activity in infected cells and is capable of inducing IFN.

**Keywords:** interferon inducers; antiviral activity; vesicular stomatitis virus; interferon-inducing action; amiksin; derivatives of indolohinoksalin.

#### Вступ

Утворення і дія інтерферону (ІФН) є найважливішим механізмом вродженого (природного) імунітету. Вироблення ІФН – перша лінія захисту клітин від вірусної інфекції. Однак утворення ІФН не відбувається спонтанно: для його продукції необхідно, щоб клітини зазнали активуючого впливу специфічних речовин – індукторів ІФН [1].

Індуктори ІФН – це речовини природного чи синтетичного походження, які стимулюють в організмі людини продукцію власного ІФН, що сприяє формуванню захисного бар'єра, який запобігає інфікуванню організму вірусами, а також регулює стан імунної системи та пригнічує ріст злоякісних клітин [2]. Індуктори ІФН можуть бути природними та синтетичними. Більша частина сучасних препаратів – індукторів ІФН містять в основі саме низькомолекулярні синтетичні сполуки [3].

Одними з таких сполук є похідні індолохіноксалінів. Ці сполуки проявляють антивірусну дію за досить низьких концентрацій; для них показана протипухлинна активність [4]. Саме тому актуальним завданням є пошук високо-ефективних речовин серед новосинтезованих сполук – похідних індолохіноксаліну.

#### Постановка задачі

Метою роботи є визначення антивірусної та інтерфероногенної активності 18 сполук – похідних індолохіноксалінів в умовах *in vitro*.

#### Матеріали і методи досліджень

**Досліджувані сполуки і речовини.** В роботі використовували 18 новосинтезованих сполук – похідних індолохіноксалінів, які були надані к.х.н. С.А. Ляховим (Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України). Препаратом порівняння було вибрано аміксин (2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-ону дигідрохлорид) (“Інтерхім”, Україна) – відомий офіційний антивірусний препарат та низькомолекулярний індуктор ІФН, що застосовується в клінічній практиці.

Базовий розчин сполук готували на стерильній дистильованій воді у концентрації 1 мг/мл.

**Культура клітин.** У роботі використовували культуру клітин: перещеплювану лінію клітин ST (перещеплювані тестикули поросяти), отриману з колекції Інституту ветеринарної медицини НААН України.

**Живильні середовища.** Ростове середовище для культивування культур клітин готували на основі середовищ DMEM і RPMI (“Sigma”,

США) в однакових співвідношеннях із додаванням сироватки ембріонів корів до 5,0 % ("Sigma", США) і антибіотиків 50 од/мл канаміцину ("Артеріум", Україна) та 100 мкг/мл стрептоміцину ("Артеріум", Україна), підтримувальне середовище – на основі середовищ DMEM і RPMI без сироватки з додаванням антибіотиків.

**Вірус.** Використовували вірус везикулярного стоматиту (ВВС, штам Індіана) з Депозитарію Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

**Культивування культур клітин.** Клітини вирощували у моношаровій культурі в пластикових флаконах із дном площею 38,5 см<sup>2</sup> у живильному ростовому середовищі при 37 °С в умовах постійного рівня CO<sub>2</sub> (5 %). Клітини пересівали при утворенні ними моношару. Оптимальна щільність клітин при пересіванні становила 1–3·10<sup>5</sup> клітин/см<sup>3</sup>.

**Вивчення токсичності речовин *in vitro*** проводили на клітинах лінії ST. До сформованого у 96-лункових планшетах ("Sarstedt", Німеччина) моношару клітин додавали досліджені сполуки з подальшим послідовним двократним розведенням. Максимальна досліджена концентрація сполук становила 100 мкг/мл. Клітини інкубували зі сполуками впродовж 24 год при 37 °С. Стан клітин оцінювали за допомогою МТТ-тесту (метаболична активність), а для визначення збереженості моношару клітин використовували фарбник кристалічний фіолетовий [5]. Токсичність сполуки для клітин оцінювали, визначаючи значення максимально витриманої концентрації (МВК). За величину МВК поклали таку концентрацію сполуки (мкг/мл), що призводила до загибелі не більше 10 % клітин моношару порівняно з контролем. Також визначали значення CC<sub>50</sub> – 50 % цитотоксичної концентрації, тобто такої концентрації сполуки (мкг/мл), що призводила до загибелі 50 % клітин порівняно з контрольними інтактними клітинами.

**Антивірусна дія сполук *in vitro*.** Антивірусну активність вибраних сполук досліджували на клітинах ліній ST за двома стандартними схемами внесення препаратів [5]. Сполуки додавали до середовища культивування у концентрації, що не перевищувала МВК, з послідовним двократним розведенням за 24 год до (профілактична схема) або через 30–40 хв після інфікування клітин ВВС. Інфекційна доза вірусу становила 100 ТЦД<sub>50</sub>, де ТЦД<sub>50</sub> – тканнна ци-

топатична доза вірусу, яка спричиняє ураження 50 % клітин. Планшети інкубували в термостаті при 37 °С та 5 % CO<sub>2</sub> до настання повної деструкції клітин у контролі вірусу (за умови застосування вказаної дози вірусу деструкція наступала через одну добу після інфікування). Кількість живих клітин (для визначення інтенсивності пригнічення вірусоспецифічної цитопатичної дії (ЦПД)) підраховували після їх фарбування кристалічним фіолетовим [6]. Для цього з лунок видаляли надосадову рідину, а до клітин на 10 хв вносили 0,2 %-ний розчин фарбника Crystal Violet ("Sigma", США) у 2 %-ному етанолі. Фарбник видаляли, а зафарбований моношар клітин промивали водою. Оптичну густину зафарбованих клітин вимірювали на спектрофотометрі з вертикальним променем Multiskan Ascent ("Thermo LabSystems", Фінляндія) за довжини хвилі 540 нм.

Для оцінки антивірусної активності дослідних сполук використовували такі значення: *E*, % – процент захисту моношару клітин від ЦПД ВВС порівняно з контрольними інтактними клітинами, *C*, мкг/мл – концентрації, що забезпечували захист клітин від ЦПД ВВС на вказаний відсоток.

**Визначення інтерферогенної активності сполук *in vitro*.** Індукцію ІФН проводили у клітинах ST, які культивували за наявності досліджених сполук упродовж 24 год при 37 °С в умовах постійного рівня CO<sub>2</sub> (5 %). Зразки середовища культивування відбирали та зберігали до 14 діб при –20 °С. Визначення інтерфероніндукуючої активності у відібраних зразках проводили методом мікротитрування на культурі клітин ST проти тест-вірусу ВВС [7]. У 96-лункові планшети зі сформованим моношаром клітин вносили послідовні двократні розведення зразків. Через 24 год середовище культивування видаляли, а клітини інфікували ВВС у дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>. Планшети культивували при 37 °С упродовж 24 год у водонасиченій атмосфері з постійним рівнем CO<sub>2</sub> (5 %). Облік кількості живих клітин проводили після їх фарбування кристалічним фіолетовим [7], як описано вище. За титр ІФН поклали величину, обернену до максимального розведення препарату, що викликала захист 50 % клітин від цитопатичної дії вірусу.

**Аналіз результатів і їх статистична обробка.** Отримані експериментальні результати подані у вигляді медіани та інтерквартильного інтервалу Me [LQ – UQ], де Me – медіана (50-й

процентиль), LQ – 25-й процентиль, UQ – 75-й процентиль. В усіх серіях кількість дослідів становила 2. Нульову гіпотезу про відсутність статистично значимих відмінностей між контрольною та відповідною дослідною групою порівняння перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні [8]. Відмінності між групами вважали статистично значимими при  $P < 0,05$ .

### Результати і їх обговорення

**Токсичність сполук *in vitro*.** Вивчення токсичної дії взятих у дослідження сполук проводили в діапазоні концентрацій 0,05–100 мкг/мл. Токсичність сполук оцінювали за двома критеріями: цитотоксичною концентрацією, що призводить до загибелі 50 % клітин ( $CC_{50}$ ), та інтегральним показником токсичності – максимально витримуваною концентрацією (МВК – 90–100 % життєздатних клітин через 24 год після контакту зі сполуками). Отримані результати – підстава для відбору для подальших досліджень перспективних сполук, однією із визначних характеристик яких є їх низька токсичність. Значення  $CC_{50}$  і МВК у культурі клітин ST подані в табл. 1. В усіх серіях кількість дослідів становила 2.

**Таблиця 1.** Цитотоксичність похідних індолохіноксаліну на культурі клітин ST

Сполука	$CC_{50}$ , мкг/мл	МВК, мкг/мл
RG-02	25	3,125
RG-05	12,5	3,125
RG-07	25	3,125
RG-11	6,25	1,156
RG-13	18,7	1,156
RG-15	6,25	1,156
RG-16	18,7	6,25
RG-18	12,5	3,125
RG-20	25	3,125
RG-24	6,25	1,56
RG-26	6,25	0,39
RG-28	18,7	3,125
RG-53	25	3,125
RG-57	37	6,25
RG-58	25	6,25
RG-61	18,7	12,5
RG-64	25	4,5
RG-67	18,7	10,5
Аміксин	50	12,5

Наведені у табл. 1 дані свідчать, що  $CC_{50}$  для всіх досліджених сполук виявилась меншою, ніж для препарату порівняння – аміксіну (50 мкг/мл).

МВК досліджених сполук переважно теж нижча, ніж у аміксіну (12,5 мкг/мл). Із 18 сполук 12 виявились високотоксичними: їх МВК була менша або становила 3,1 мкг/мл. Виключно токсичною виявилась сполука RG-26, для якої МВК становила 0,39 мкг/мл. Для п'ятьох сполук ряду RG-16, RG-57, RG-58, RG-64 та RG-67 діапазон МВК становив 4,5–10,5 мкг/мл. Тільки для сполуки RG-61 вона тотожна аміксіну – 12,5 мкг/мл.

Тобто синтезовані похідні індолохіноксаліну для клітин ST є більш токсичними, ніж препарат порівняння аміксин.

**Антивірусна дія сполук *in vitro*.** Показано, що у профілактичній схемі, на відміну від препарату порівняння аміксіну, який у концентрації 6,5 мкг/мл забезпечує 100 %-ний антивірусний захист клітин, усі сполуки – похідні індолохіноксалінів у діапазоні концентрацій 0,2–100 мкг/мл не захищають клітини ST від ЦПД тест-вірусу ВВС. Тобто для дослідженого ряду сполук похідних індолохіноксаліну за умови їх застосування у профілактичній схемі в умовах *in vitro* антивірусна активність відсутня.

**Таблиця 2.** Антивірусна ефективність сполук – похідних індолохіноксаліну (лікувальна схема внесення)

Сполуки	C, мкг/мл	E, %	ХТІ
RG-20	1,55	45	2
RG-53	4,5	50	1
RG-58	Від 0,2–0,8 до 6,25	Від 35–45 до 85	1
RG-61	0,38–6,25	50–100	2–33
RG-64	4,5	50	1,05
RG-67	10,5	65	1
Аміксин	6,25–12,5	100	2

**Примітки.** E, % – максимальний досягнутий процент захисту клітин ST від ЦПД ВВС порівняно з контрольними інтактними клітинами; C, мкг/мл – концентрація сполуки, що забезпечує захист клітин ST від ЦПД ВВС на вказаний відсоток; ХТІ – хіміотерапевтичний індекс, що визначається як відношення максимально витримуваної концентрації до мінімальної ефективної ( $C_{min50}$ , мкг/мл), що захищає 50 % клітин від ЦПД вірусу.

Застосування лікувальної схеми, коли сполуки вносили до клітин ST через 40 хв після інфікування ВВС, дало змогу виявити низку активних речовин (табл. 2). Інші сполуки – RG-02, RG-05, RG-07, RG-11, RG-13, RG-15,

RG-16, RG-18, RG-24, RG-26, RG-28 та RG-57, як і за умови застосування профілактичної схеми, не захищали клітини від ЦПД ВВС.

Застосування лікувальної схеми дало можливість виявити лише одну сполуку – RG-61, яка забезпечувала 100 %-ний антивірусний захисний ефект. Сполука RG-58 викликала захист 85 % клітин у концентрації 6,25 мкг/мл та в діапазоні концентрацій 0,2–0,8 мкг/мл – 35–45 %-ний антивірусний ефект. Інші сполуки – RG-20, RG-53, RG-64, RG-67 – забезпечували 45–65 %-ний захист клітин від ЦПД ВВС.

У цих умовах препарат порівняння аміксин забезпечував ефективний (100 % живих клітин) антивірусний захист клітин ST від ЦПЕ тест-вірусу ВВС у діапазоні концентрацій 6,25–25 мкг/мл.

Показником антивірусної ефективності сполук є хіміотерапевтичний індекс (ХТІ), який дає змогу визначити ширину їх терапевтичної дії. Оскільки ХТІ є інтегральним показником антивірусної ефективності сполук, який пов'язує токсичність і активність сполуки, необхідно визнати, що серед досліджених похідних індолохіноксаліну тільки дві сполуки – RG-20 (ХТІ збігається зі значеннями ХТІ аміксину) та RG-61 (антивірусна активність прослідковується в широкому діапазоні концентрацій, ХТІ = 33) – можуть розглядатись як такі, що мають антивірусну активність.

Таким чином, аналізуючи антивірусну активність сполук – похідних індолохіноксаліну, необхідно відзначити, що за умови їх внесення до культури клітин ST за 24 год до інфікування тест-вірусом ВВС ні одна із досліджених сполук не проявила здатності до активного захисту клітин. Внесення сполук до клітин через 40 хв після їх інфікування виявило 6 сполук, здатних певним чином захищати клітини від тест-вірусу. І тільки дві з них – RG-20 та RG-61 – за ефективністю можна порівнювати з аміксином.

**Інтерфероніндукуюча дія сполук.** У контрольних (необроблених сполуками) клітинах базальна продукція ІФН відсутня. Залежність титру індукованого ІФН від концентрації сполук (С, мкг/мл) ілюструє табл. 3.

Наведені в табл. 3 дані свідчать, що досліджені похідні індолохіноксаліну в концентраціях 0,1–0,2 мкг/мл здатні викликати продукцію ІФН в культурі клітин ST. Серед досліджених сполук тільки шість, у т.ч. й препарат порівняння аміксин, виявились нездатними до індукції ІФН у діапазоні концентрацій 0,1–0,2 мкг/мл. Щодо аміксину – необхідно відзначити, що діапазон

його ефективних інтерферогенних концентрацій перекривається із концентраціями, що забезпечують антивірусний ефект за умови його профілактичного застосування (3,1–12,5 мкг/мл) у культурі клітин ST [4]. Саме тому нами і не виявлено ІФН у середовищі культивування клітин за умови застосування значно нижчих концентрацій аміксину.

**Таблиця 3.** Інтерферогенна активність досліджуваних речовин у культурі клітин ST, титр ІФН,  $\log_2$ (розведення)<sup>-1</sup>

Сполука	Доза, мкг/мл	
	0,1	0,2
RG-02	3,3	6
RG-05	0	0
RG-07	3	5
RG-11	6,3	6
RG-13	5	5
RG-15	5	4,6
RG-16	4,6	5
RG-18	5,6	0
RG-20	4,6	6
RG-24	4,6	4
RG-26	5	3,6
RG-28	0	0
RG-53	0	0
RG-57	6	4
RG-58	3,3	6
RG-61	6	4
RG-64	0	0
RG-67	4	6
Аміксин	0	0

*Примітка.* Титр ІФН,  $\log_2$ (розведення)<sup>-1</sup> – титр індукованого ІФН, максимальне розведення кондиціонованого клітинами ІФН-вмісного середовища, яке забезпечує пригнічення цитопатичної дії ВВС.

Серед досліджених похідних індолохіноксаліну ефективними індукторами ІФН (титр ІФН становив 6  $\log_2$ (розведення)<sup>-1</sup> і вище) виявились сполуки RG-02, RG-11, RG-20, RG-57, RG-58, RG-61 та RG-67. Цікавими як індуктори ІФН є сполуки, у яких зі зменшенням концентрації активність зростає: RG-11, RG-57 та RG-61. Необхідно відзначити, що для сполук RG-20, RG-58, RG-61 та RG-67 інтерферогенна активність перекривається з антивірусною ефективністю.

Узагальнюючи, можна зробити висновок, що серед досліджених сполук похідних індолохіноксаліну сполука RG-61 є найбільш перспективною: характеризується низькою токсичністю

тю, антивірусною активністю та здатністю до індукції ІФН у значно нижчих, ніж МКВ, концентраціях.

### Практичне значення одержаних результатів

Отримані в роботі результати можна використати для проведення доклінічних досліджень, що сприятиме їх впровадженню як нових перспективних та ефективних інтерфероніндукуючих антивірусних препаратів. Вказані сполуки після завершення доклінічних досліджень можуть бути рекомендовані для проведення фармако-гігієнічних та клінічних випробувань.

### Висновки

Встановлено, що низькомолекулярні сполуки, які належать до похідних індолохіноксалінів, за показником токсичності істотно поступаються препарату порівняння аміксину. Лише сполука RG-61 виявились на такому ж рівні за токсичністю, що й препарат порівняння: МКВ становила 12,5 мкг/мл.

Показано здатність досліджуваних речовин пригнічувати розвиток вірусного цитопатичного ефекту на моделі ST-BBC тільки при засто-

суванні лікувальної схеми введення сполук. Найбільш ефективною (забезпечення 100 %-ного антивірусного захисту клітин, показник ХТІ становить 33) серед похідних індолохіноксаліну визначено сполуку RG-61. Загалом досліджені похідні індолохіноксаліну мають значно нижчу антивірусну активність, ніж аміксин.

На моделі перещеплюваних культур клітин ST показано, що 12 із 18 досліджених сполук, на відміну від аміксину, здатні до ефективної індукції ІФН у досить низьких концентраціях (0,1–0,2 мкг/мл). Визначено сполуки, в яких зі зменшенням концентрації здатність індукувати ІФН зростає: RG-11, RG-57 і RG-61, та сполуки, у яких їх інтерфероногенна активність перебивається з антивірусною ефективністю: RG-20, RG-58, RG-61 і RG-67.

На підставі проведених досліджень з-поміж досліджених сполук похідних індолохіноксаліну як перспективну для подальших досліджень визначено сполуку RG-61, яка проявляє низьку токсичність (порівняно зі сполуками низької похідності), проявляє антивірусну активність у інфікованих клітинах, а також здатна до ефективної індукції ІФН.

### Список літератури

1. *Індуктори* інтерферону як противірусні агенти: нові аспекти старої проблеми / М.Я. Співак, С.А. Андронаті, С.А. Ляхов та ін. // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2007. – 5, вип. 1 (17). – С. 4–20.
2. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 2006. – 240 с.
3. *Ершов Ф.И., Парфёнов В.В.* Методические указания по изучению специфической активности интерферонов и индукторов интерферона // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 281–286.
4. *Дизайн, синтез та зв'язок структура-властивості в низці інтерферон-індукуючих та противірусних лігандів ДНК: Звіт з НДР (закл.) / Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України.* – Одеса, 2006. – 232 с. – № ДР 0104U004313.
5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів / Під ред. О.В. Стефанова.* – К.: Авіцена, 2001. – С. 379–385.
6. *A study of the action of immunosuppressive factors from tumour cells on lymphocytes and macrophages in vitro and on the graft-versus-host reaction in mice / A.E. Medvedev, B.B. Fuchs, A.L. Rankhmilevich et al. // Biomed. Sci.* – 1990. – 1, № 3. – Р. 261–266.
7. *Папилломавирусная инфекция и система интерферона / Л.Н. Лазаренко, Н.Я. Спивак, О.М. Михайленко и др.* – К.: Фитосоцицентр, 2008. – С. 237–238.
8. *Новиков Д.А., Новочадов В.В.* Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). – Волгоград: Изд-во ВолГМУ. – 2005. – 84 с.

### References

1. N.Ya. Spivak *et al.*, “Interferon inducers as antiviral agents: new aspects of an old problem”, *Zhurnal Orhanichnoyi ta Farmatsevtichnoyi Khimiyi*, vol. 5, iss. 1 (17), pp. 4–20, 2007 (in Ukrainian).
2. F.I. Yershov, *Interferon System in Health and Disease*. Moscow, Russia: Meditsina, 2006 (in Russian).
3. F.I. Yershov, “Guidelines for the study of the specific activity of interferon and interferon inducers”, in *Guidance on Observational (Non-Clinical) Study of New Pharmaceutical Substances*. Moscow, Russia: Remedium, 2000, pp. 281–286 (in Russian).

4. "Design, synthesis and structure-property relationship in several interferon-inducing ligand and antiviral DNA", A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAU, Odesa, Ukraine, Res. Rep. 0104U004313, 2006 (in Ukrainian).
5. *Preclinical Research of Medicines*, O.V. Stefanova, Ed. Kyiv, Ukraine: Avicena, 2001(in Ukrainian).
6. A.E. Medvedev *et al.*, "A study of the action of immunosuppressive factors from tumour cells on lymphocytes and macrophages in vitro and on the graft-versus-host reaction in mice", *Biomed. Sci.*, vol. 1, no. 3, pp. 261–266, 1990.
7. L.N. Lazarenko *et al.*, *HPV Infection and Interferon System*. Kyiv, Ukraine: Fitosotsiotsentr, 2008, pp. 237–238 (in Russian).
8. D.A. Novikov and V.V. Novochadov, *Statistical Methods in Biomedical Experiments (Typically)*. Volgograd, Russia: Izd-vo VolGMU, 2005 (in Russian).

Т.А. Богун, Л.Г. Жолнер, Т.І. Бикова, Н.М. Жолобак, М.Я. Спивак

#### АНТИВИРУСНА Й ІНТЕРФЕРОНІДУКУЮЧА АКТИВНІСТЬ НОВИХ СПОЛУК – ПОХІДНИХ ІНДОЛОХІНОКСАЛІНУ

**Проблематика.** Розробка нових препаратів з антивірусною активністю та здатністю індукувати інтерферон є актуальним завданням з огляду на стрімке поширення вірусних інфекцій, формування резистентних до існуючих антивірусних препаратів штамів вірусів, загальне зниження імунної відповіді.

**Мета дослідження.** Визначення антивірусної та інтерферогенної активності похідних індолохіноксалінів в умовах *in vitro*.

**Методика реалізації.** У роботі в умовах *in vitro* на перещеплюваній культурі клітин ST вивчали антивірусну та інтерферонідукуючу дію 18 нових новосинтезованих сполук – похідних індолохіноксалінів.

**Результати дослідження.** Показано здатність досліджуваних речовин пригнічувати розвиток вірусного цитопатичного ефекту на моделі ST-BBC тільки при лікувальній схемі введення. На моделі перещеплюваних культур клітин ST показано, що 12 із 18 досліджених сполук у концентраціях 0,1–0,2 мкг/мл здатні до індукції ІФН.

**Висновки.** Серед досліджених сполук – похідних індолохіноксаліну як перспективну для подальших досліджень визначено сполуку RG-61, яка проявляє низьку токсичність (порівняно зі сполуками низки похідних) і антивірусну активність у інфікованих клітинах, а також здатна до індукції ІФН.

**Ключові слова:** індуктори інтерферону; антивірусна активність; вірус везикулярного стоматиту; інтерферонідукуюча дія; аміксин; похідні індолохіноксалінів.

Т.А. Богун, Л.Г. Жолнер, Т.И. Быкова, Н.М. Жолобак, Н.Я. Спивак

#### АНТИВИРУСНАЯ И ИНТЕРФЕРОНИДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛХИНОКСАЛИНОВ

**Проблематика.** Разработка новых препаратов с антивирусной активностью и способностью индуцировать интерферон является актуальной задачей с учетом стремительного распространения вирусных инфекций, формирования резистентных к существующим антивирусным препаратам штаммов вирусов, общего снижения иммунного ответа.

**Цель исследования.** Определение антивирусной и интерферогенной активности производных индолохиноксалинов в условиях *in vitro*.

**Методика реализации.** В работе на культурах клеток ST в условиях *in vitro* изучали противовирусное и интерферониндуцирующее действие 18 новых новосинтезированных соединений – производных индолохиноксалинов

**Результаты исследования.** Показана способность исследуемых веществ подавлять развитие вирусного цитопатического эффекта на модели ST-BBC только при лечебной схеме введения. На модели перевиваемых культур клеток ST показано, что 12 из 18 исследованных соединений вызывают индукцию ИФН в достаточно низких концентрациях.

**Выводы.** Среди исследованных соединений производных индолохиноксалина как перспективное для дальнейших исследований определено соединение RG-61, которое проявляет низкую токсичность (по сравнению с соединениями ряда производных) и антивирусную активность в инфицированных клетках, а также индуцирует ИФН.

**Ключевые слова:** индукторы интерферона; антивирусная активность; вирус везикулярного стоматита; интерферониндуцирующее действие; амиксин; производные индолохиноксалинов.

Рекомендована Радою  
факультету біотехнології і біотехніки  
НТУУ "КПІ"

Надійшла до редакції  
12 січня 2016 року