

УДК 547.88:615.322

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНА ПИНОСТРОБИНА

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

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

<sup>2</sup>РГП «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

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

<sup>1</sup>"Fitohimiya" International scientific and manufacturing holding, Karaganda, Kazakhstan

<sup>2</sup>Microbiology 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.

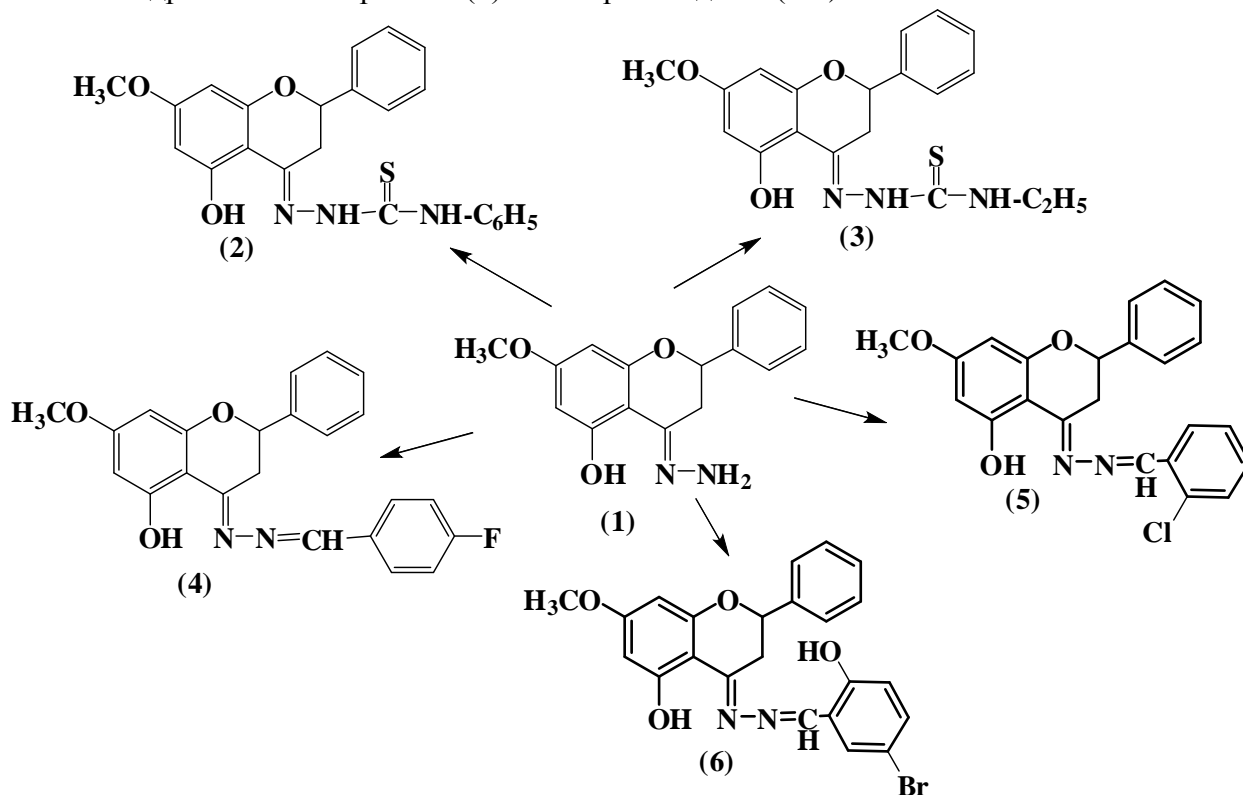
В работе были использованы следующие ортомиксовирусы: вирус гриппа птиц, штамм А/FPV/34/1 (H7N1), вирус гриппа человека, штамм А/Алматы/8/98 (H3N2), вирус гриппа свиней А/swine/Iowa/30 (H1N1). Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 36 часов при 37 °С.

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 ЭИД<sub>50</sub> 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 (6).

**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
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
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-((2гидрокси-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-фенилгидразино-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 ЛД<sub>50</sub>. 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-фенилгидразино-1-карботиоамида (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.*