

Боднар О.В.¹, Скроцька О.И.¹, Жолобак Н.М.²

Влияние ионов церия (IV) на противовирусную активность интерферона I типа in vitro

¹Национальный университет пищевых технологий, Киев, Украина

²Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного
НАНУ, Киев, Украина

С момента открытия интерфероны (ИФН) привлекли особое внимание исследователей широким спектром противовирусной активности [1]. Однако практическое внедрение препаратов ИФН после их открытия натолкнулась на ряд трудностей, которые связаны в основном с их биологической природой. В организме молекула ИФН быстро деградирует. В связи с этим возникает необходимость повышения его стабильности/активности.

Цель. Исследовать влияния ионов четырёхвалентного церия на противовирусную активность ИФН I типа in vitro.

Материалы и методы. Использовали рекомбинантный ИФН- $\alpha_2\beta$ (препарат «Назоферон», ПАТ «Фармак», Украина) с исходной активностью $1 \cdot 10^6$ МЕ/мл и соль Ce^{4+} $[(\text{NH}_4)_2(\text{CeNO}_3)_6]$ с исходной концентрацией 1.0 М. Антивирусную активность ИФН in vitro определяли биологическим методом на модели защиты клеточной линии фибробластов мышей L929 от цитопатического эффекта вируса везикулярного стоматита (VBS, Rhabdoviridae, штамм Индиана). Клетки для формирования монослоя культивировали на среде 199 с 7% эмбриональной сыворотки (Sigma, США) и 100 Ед/мл гентамицина при 37°C 24 ч в 96-луночном планшете при 5% CO_2 . Титр ИФН определяли методом Рида-Менча. Для определения выживаемости клеток использовали краситель кристаллический фиолетовый, оптическую плотность лунок измеряли с помощью спектрофотометра «Labsystem Multiscan FC» при длине волны 540 нм.

Результаты. Известно, что при pH~7 Ce^{4+} поддается гидролизу и образует осадок гидроксида, который теряет воду и переходит в нерастворимую форму диоксида церия (образуется золь). Именно такой золь CeO_2 определяет место церия среди биологически активных элементов, которые положительно влияют на живые организмы, владеют рядом активностей, в том числе антивирусной и адъювантной [2,3]. Мы предположили, что ионы Ce^{4+} могут также влиять на свойства ИФН. В ходе исследований была использована комбинация ИФН (исходная концентрация – $1 \cdot 10^6$ МЕ/мл) и последовательных десятикратных концентраций Ce^{4+} (от 0.1 нМ до 10 нМ). В сравнении с нативным ИФН, увеличение антивирусной активности показано при добавлении к ИФН соли Ce^{4+} $[(\text{NH}_4)_2(\text{CeNO}_3)_6]$ в концентрациях от 0.1 до 10 мМ.

Следует отметить, что в случае использования самой большой концентрации Ce^{4+} (10 мМ) титр ИФН увеличился почти в 7 раз, тогда как использование меньшей концентрации (1 мМ) сопровождалось увеличением титра ИФН почти в 30 раз в сравнении с нативным препаратом. Дальнейшее уменьшение концентрации Ce^{4+} в составе препарата ИФН сопровождалось уменьшением его титра до показателей нативного ИФН, а при концентрации менее 100 мкМ не увеличивает антивирусную активность ИФН.

Выводы. Установлено, что в случае добавления соли Ce^{4+} к ИФН повышается его антивирусная активность. Полученные результаты нуждаются в дальнейшем изучении биологических свойств соли Ce^{4+} , ИФН, а также их способов комбинирования, что позволит модифицировать технологию производства для получения препарата ИФН с повышенной противовирусной активностью.

Литература

1. Василевський І.В., Лавриненко А.В. (2016), Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике, Здоровохранение, № 7, С. 51-63.
2. Zholobak N., Shcherbakov A., Ivanov V., Olevinskaya Z., Spivak N. (2011), Antiviral effectivity of ceria colloid solutions, Antiviral Res., 90 (2), p. A67.
3. Шидловська О.А., Харченко Є., Осінній І.М., Співак М.Я., Щербаков О.Б., Жолобак Н.М. (2018), Наночастинки діоксиду церію – ефективний антивірусний засіб та ад'ювант біологічно-активних молекул, ScienceRise: Biol. Scien., 1 (10), С.26-30.