

УДК 615.2:547.791/.2

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ РИБАВИРИНА

К.И. Куенская, И.А. Буторова, А.М. Новикова, Л.С. Донская, М.В. Сардушкин

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», Москва, Россия

Высокая резистентность ряда микроорганизмов к известным биоцидам обуславливает поиск новых высокоэффективных средств широкого спектра действия. Однако синтез принципиально новых соединений, их испытания и, наконец, выход на рынок является весьма длительным и зачастую дорогостоящим процессом. Недавно появился ряд публикаций, посвященных так называемым «не-антибиотикам» – типичным противовирусным препаратам, проявляющим биологическую активность как по отношению к вирусам, так и по отношению к ряду бактерий и грибов. Использование уже известных противовирусных препаратов в качестве «не-антибиотиков» раскрывает широкие возможности для комплексного лечения ряда серьезных заболеваний и купирования дополнительных бактериальных инфекций, возникающих в медицинских учреждениях, а также позволяет использовать эти препараты и в сельском хозяйстве для борьбы с некоторыми возбудителями болезней растений.

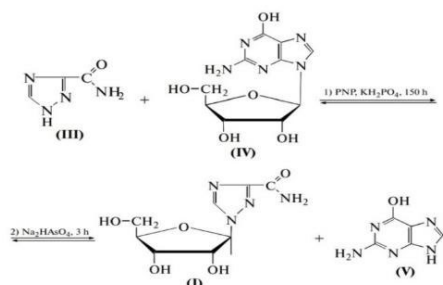


Рис. 1. Схема синтеза рибавирина [1]

В качестве объекта исследования был выбран рибавирин, впервые синтезированный более 50-ти лет назад и обладающий высокой противовирусной активностью, как и многие производные триазола. Биологическая активность данных соединений дала возможность использования их как в медицине при лечении ряда серьезных заболеваний, таких как, вирусный гепатит, геморрагическая лихорадка, разновидности гриппа и др., а также в сельском хозяйстве в качестве эффективных средств борьбы с болезнями растений. Однако литературные данные по использованию производных триазолов и, в частности, рибавирина, в качестве «не-антибиотиков» немногочисленны и отрывочны.

Рибавирин (I) с высоким выходом получают химико-ферментативным (биотехнологическим способом), согласно схеме, представленной на рисунке 1. В настоящей работе антимикробная активность водных растворов рибавирина исследовалась диско-диффузионным методом, полученные результаты представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, при концентрациях 10 мг/мл рибавирин проявляет как антибактериальную активность, так и препятствует росту дрожжевых грибов – *Candida albicans*, что может выделить рибавирин среди прочих противовирусных препаратов, частым побочным эффектом которых является так называемая «молочница» у женщин. Учитывая полученные результаты, биологическая активность водных растворов рибавирина исследовалась в отношении к высшим растениям (овес и фасоль) в соответствии с ГОСТ 12038–84.

Таблица 1. Рост тест-микроорганизмов в присутствии рибавирина.

Тест-микроорганизмы	Диаметр зоны ингибирования роста тест-штаммов, мм			
	Концентрация, мг/мл			
	10	5	2,5	1,25
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	+	+
<i>Bacillus subtilis</i>	–	+	+	+
<i>Corynebacterium stationis</i>	–	+	+	+
<i>Candida albicans</i>	–	+	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	+	+	+	+

Знак «плюс» означает наличие роста микроорганизмов, знак «минус» – отсутствие роста.

Оценивали энергию прорастания и всхожесть семян фасоли и овса при замачивании семян в растворах рибавирина в диапазоне концентраций 0,1–1,0 мг/мл. Кроме того, оценивали также поражение семян плесневыми грибами (таблица 2).

Таблица 2. Результаты энергии прорастания, всхожести и степени поражения семян

Исследуемый параметр	Содержание рибавирина в водном растворе мг/мл				
	0	1	0,5	0,25	0,1
Для семян фасоли					
Энергия прорастания, %	71,4	80,0	85,7	–	–
Всхожесть, %	91,4	40,0	77,1	–	–
Семена, покрытые плесневыми грибами, %	31,4	60,0	14,2	–	–
Для семян овса					
Энергия прорастания, %	32	66	16	74	81
Всхожесть, %	38	61	19	69	78
Семена, покрытые плесневыми грибами, %	80	12	38	4	2

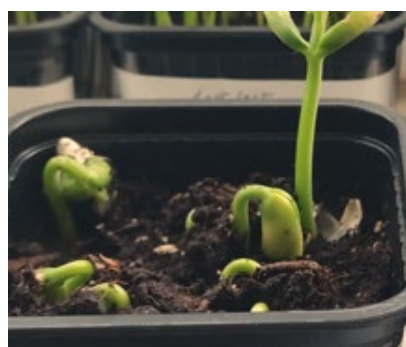
Присутствие рибавирина в определенных концентрациях оказывает положительное влияние на исследуемые параметры, однако, концентрационная зависимость не является линейной. В интервале концентраций рибавирина от 0,1 до 0,5 мг/мл наблюдается рост энергии прорастания и всхожести как для семян овса, так и фасоли. Помимо этого, в указанном интервале наблюдается слабое поражение семян плесневыми грибами. Повышение концентрации выше 1 мг/мл является нецелесообразным. Полученные результаты дополняют исследования авторов работы [2], в которой рибавирин предлагается использовать в качестве противовирусного средства для предотвращения ряда вирусных заболеваний растений.



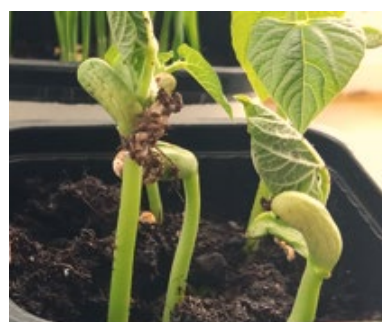
0,1 мг/мл рибавирина



0,25 мг/мл рибавирина



1,0 мг/мл рибавирина



Контроль (0,0 мг/мл рибавирина)

Рис. 2. Влияние рибавирина на количество зеленой массы фасоли. Сорт «Журавушка». 8 день после посева

Помимо указанных параметров, исследовалось влияние рибавирина на количество корневой и зеленой массы у посаженных в землю семян овса и фасоли. Необходимо отметить, что наиболее заметный эффект наблюдался на начальной стадии развития растений, т. е. приблизительно через неделю после высадки семян в почву. Причем, наиболее интересные результаты были получены при концентрации рибавирина, ниже 1 мг/мл, что еще раз подтверждает результаты, представленные в таблице 2. Влияние рибавирина на количество зеленой массы фасоли иллюстрирует рисунок 2.

При обработке растений водными растворами рибавирина наблюдается снижение количества плесневых грибов в прикорневой зоне по сравнению с контролем, когда в раствор для полива рибавирин не вносили. При концентрации 0,1–0,5 мг/мл грибы в корневой зоне не были обнаружены, что можно рассматривать как профилактику грибных заболеваний растений (рис. 3).



Рис. 3. Влияние рибавирина на рост плесени в корневой зоне фасоли

Таким образом, рибавирин можно рассматривать как перспективный «не-антибиотик», обладающий не только противовирусным, но и антибактериальным эффектом. В сельском хозяйстве рибавирин и его производные могут быть использованы как противогрибковые средства при обработке семян. Обзорная работа [3] также свидетельствует о том, что потенциал рибавирина и его аналогов еще до конца не исчерпан и не исследован.

Литература

И.Д. Константинова, И.В. Фатеев, Г.А. Галегов и др. Арсенолиз в биотехнологическом способе получения рибавирина. // Биоорганическая химия, 2013, том 39, № 5, с. 594–603Н.

Никонович Т.В., Берговина И.Г., Скорина В.В. Оздоровление растений-регенератов озимого чеснока в условиях культуры in-vitro при помощи Рибавирина // Вестник Белорусской государственной сельскохозяйственной академии: научно-методический журнал. – 2011. – № 4. – С. 77–81.

Чудинов М.В. Рибавирин и его аналоги: можно ли старую собаку научить новым фокусам? // Тонкие химические технологии. – 2019. – 14(4). – С. 7–14.