

Т. Л. Гридiна¹, А. С. Федчук², С. С. Басок³, Л. І. Шитикова⁴,
О. А. Грузевський¹, А. Г. Артеменко³, В. Є. Кузьмін³

Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів

¹Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

²Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-дослідний центр БППП», м. Одеса

³Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського Національної академії наук України, м. Одеса

⁴Державна установа «Український науково-дослідний протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Міністерства охорони здоров'я України, м. Одеса

Ключові слова: протівірусна активність, віруси грипу, бензімідазоли

Респіраторні вірусні інфекції, зокрема, грип, які передаються повітряно-крапельним шляхом, є епідемічно значущими через швидке розповсюдження серед великої кількості населення. ВООЗ вважає, що через щорічні епідемічні спалахи на грип у світі вмирають 250–500 тисяч осіб [1]. Окрім того, такі інфекції часто призводять до загострення хронічних захворювань, зниження імунного статусу організму, виникнення вторинних бактеріальних ускладнень, що взагалі може призводити до синдрому відкладеної смерті.

За рекомендаціями ВООЗ сьогодні в разі грипу застосовують інгібітори нейрамінідази, які гальмують вихід вірусу з інфікованих клітин і запобігають проникненню дочірніх віріонів до здорових клітин, попереджаючи процес розвитку й розповсюдження інфекції [2, 3]. За грипу А рекомендованими ВООЗ препаратами також залишаються похідні адамантанів [4, 5], які є селективними блокаторами М₂-каналів і гальмують синтез М-білка вірусу грипу, що призводить до порушення усього процесу репродукції та збирання повноцінних віріонів, не спричиняючи віруліцидної дії й не впливаючи на адсорбційну властивість вірусу грипу в чутливих клітинах.

Однак циркулюючі штами, які виділені з організму людини, швидко стають стійкими до рекомендованих ВООЗ препаратів [6–8].

Переважна роль у боротьбі з розвитком епідемій, що викликані збудниками грипу, безперечно, належить вакцинації, однак створення та реєстрація нових вакцин потребують додаткового часу. Тому важливим й ефективним засобом для боротьби з гриповою інфекцією повинно бути створення резерву хіміотерапевтичних препаратів, які швидко можуть бути застосованими в разі підйому захворюваності на цю інфекцію [9]. У зв'язку з цим ВООЗ як функціональну стратегію пом'якшення наслідків можливої пандемії грипу рекомендує створення запасів протівірусних препаратів проти цього збудника [10].

Особливий інтерес у цьому плані представляє клас гетероциклічних сполук – імідазоли та бензімідазоли. Серед них відомі різноманітні лікарські засоби, що мають широкий спектр біологічної активності, а саме: антимікробну, антибактеріальну, протипухлинну, антигельмінтну та ін. Вони також проявляють антивірусну дію стосовно різних видів вірусів (герпесу, Еболи, Ласса, коронавірусу SARS). Тому пошук протівірусних агентів серед похідних імідазолів і бензімідазолів є перспективним та актуальним напрямом досліджень [11–14].

Розробка нових хіміотерапевтичних препаратів для протигрипозної терапії є складним і тривалим процесом, особливо за використання звичайного скринінгу перспективних препаратів серед відомих або нових синтезованих хімічних сполук. Удосконалити й прискори-

ти цей процес можна за допомогою певних підходів з використанням новітніх комп'ютерних технологій. Саме такими підходами є використання HIT QSAR [15]. У наших попередніх дослідженнях було побудовано навчаючу вибірку, за допомогою якої здійснювалося моделювання перспективних противірусних сполук і прогнозування їхньої протигрипозної активності [16]. Детальний опис моделей QSAR і результатів прогнозу противірусної активності сполук буде здійснено в наступній публікації, що готується до друку.

У цій роботі наведено результати експериментальних досліджень активності

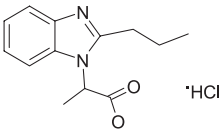
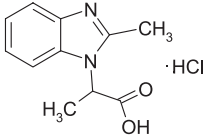
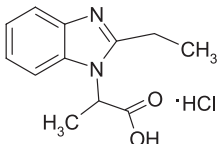
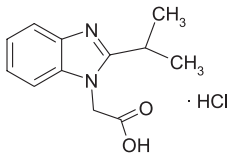
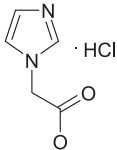
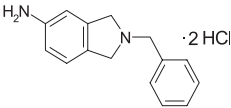
сполук, що були відібрані після здійснення QSAR-аналізу як перспективні, та проведений їхній синтез (табл. 1).

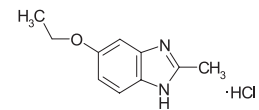
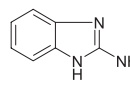
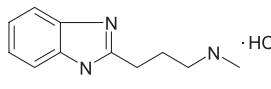
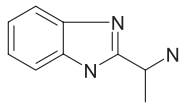
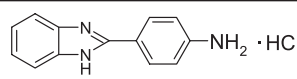
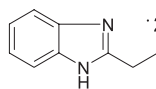
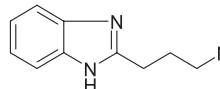
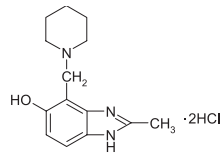
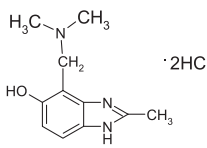
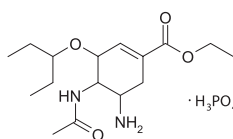
Стратегія синтезу включала як використання відомих сучасних підходів з арсеналу синтетичної органічної хімії, так і певний рівень авторських доробок, спрямований на синтез відібраних сполук. Відомі методи органічного синтезу дозволили вільно працювати зі структурними фрагментами, які відповідають за біологічну активність кінцевого продукту за теоретичними розрахунками.

Мета дослідження – синтез і визначення протигрипозної активності похідних

Таблиця 1

Пригнічення репродукції вірусів грипу штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок

Код сполуки	Молекулярна вага	Структура сполуки	Пригнічення репродукції штаму вірусу грипу (в Іg)		
			H3N2	H1N1	H5N3
BSS5	268,74		0,17	0,5	н/д
BSS6	240,69		-0,08	-0,58	н/д
BSS7	254,72		0,5	0	н/д
BSS8	254,72		0,08	-0,5	н/д
BSS9	162,58		0,5	0,25	н/д
ChD-72	297,23		н/д	3,58	н/д

Код сполуки	Молекулярна вага	Структура сполуки	Пригнічення репродукції штаму вірусу грипу (в Іg)		
			H3N2	H1N1	H5N3
ChD-3	212,68		-1,42	н/д	0,42
stcu1256	169,61		н/д	н/д	0,58
stcu1126	225,72		0,92	0,75	0,75
stcu1129	197,67		2,75	1,08	0,58
ChD-25	245,71		3,33	2,67	3,42
stcu1115a	234,13		-0,42	н/д	н/д
stcu1116	175,24		-0,42	н/д	н/д
stcu1166	318,25		5,17	4,08	3,83
stcu1160	279,18		3,83	4,0	3,33
Таміфлю-референс	410,41		4,17	4,17	3,75

бензімідазолу, структури яких попередньо відібрані за допомогою QSAR-технологій.

Матеріали та методи. Процедури визначення рівня противірусної активності сполук проти вірусів грипу людини та птахів передувало визначення рівня їхньої токсичності на культурі

тканини хоріон-алантоїсних оболонок (ХАО) 11–14-добових курячих ембріонів та культурі перещеплюваних клітин MDCK [17]. За максимально стерпну концентрацію (МСК) сполук на культурі тканини ХАО приймали концентрацію речовин, яка викликала загибель менше ніж 50 відсотків фраг-

ментів ХАО, а на перещеплюваній культурі клітин MDCK – кількість препарату, що викликала цитопатичну дегенерацію менше ніж 50 відсотків клітин.

Противірусну активність сполук досліджували стосовно штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 з використанням культури тканини ХАО [17].

Сполуки розчиняли в ДМСО (у кінцевій концентрації 1 %), а потім у підтримуючому середовищі в кінцевій концентрації 1 мкмоль/л. Після доведення рН розчину до фізіологічного значення (рН 7,2–7,4) визначали противірусну активність препарату. Вірусоміщуючу рідину з попередньо визначеним інфекційним титром розводили середовищем, яке містило (дослід) або не містило досліджувану сполуку (контроль). Фрагменти ХАО, які прикріплені до шкаралупи та розміщені в лунках полістиролових панелей, інфікували розведеннями вірусоміщуючої рідини на підтримуючому середовищі ХАО не нижче ніж 100 ТІД₅₀. Після 24 год термостатування за 37 °С окремо контрольні та дослідні зразки поєднували та визначали в них титр інфекційного вірусу. Тобто, визначали найбільше розведення вірусоміщуючої рідини, за якого відбувається репродукція вірусу. З цією метою десятиразовими розведеннями цих зразків інфікували фрагменти ХАО, які розміщені в лунках полістиролових панелей. Панелі розташовували в термостаті за 37 °С. Після 48 год термостатування наявність вірусу в лунках визначали за результатами реакції гемаглютинації (РГА) [17].

Оцінку противірусної активності синтезованих сполук у нетоксичних дозах стосовно вірусів грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1) проводили також відповідно до загальноприйнятої методики з використанням методу гальмування розвитку вірус-індукованого цитопатичного ефекту на клітинній культурі MDCK [17]. Моношарову культуру клітин MDCK, яку вирощували протягом 24 год у 96-лункових планшетах, двічі

відмивали від ростового середовища розчином Хенкса. Сполуки розчиняли ДМСО (у кінцевій концентрації 1 %), а потім на підтримуючому середовищі DMEM. У лунки вносили серійні десятиразові розведення вірус-вміщуючої рідини на підтримуючому середовищі, яке містило (дослід) або не містило (контроль) досліджувану сполуку. Оцінку противірусної активності проводили через 48 год за наявності вірус-індукованої цитопатичної дії моношару клітин з використанням інтравертного мікроскопа Leica DM IL.

Розрахунок тканьової інгібуючої дози (ТІД₅₀) в експериментах *in vitro* проводили за методом Кербера в модифікації І. П. Ашмаріна за формулою [18]:

$$\lg \text{ТІД}_{50} = L - d(S - 0,5),$$

де L – початкове розведення в досліді;
d – різниця між послідовними lg розведень;

S – сума пропорцій тест-об'єктів, які дали позитивний результат.

Статистичну значущість результатів визначали за непараметричним критерієм знаків для пов'язаних вибірок (Р за К. З.) [19].

Результати та їх обговорення. Для експериментального визначення противірусної активності були відібрані сполуки, які мали прогнозований рівень активності на рівні активності відомих противірусних препаратів (таміфлю та ремантадину). Як референс-препарат використовували таміфлю фірми виробника Хоффманн-Ля Рош (Швейцарія), міжнародна назва – озельтамівір. Результати визначення противірусної активності досліджуваних сполук у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л відносно всіх досліджуваних штамів вірусу грипу з використанням культури тканини ХАО наведено в таблиці 1.

Експериментально отримані результати свідчать, що сполуки BSS6, BSS8, ChD-3, stcu1115a, stcu1116 не тільки не зменшували репродукцію досліджуваних штамів на тканинній культурі ХАО, але й могли сприяти розмноженню вірусу на цій культурі клітин (наприклад, сполуки ChD-3, stcu1115a, stcu1116).

Сполуки BSS5, BSS9, stcu1256, stcu1126 мали незначний рівень противірусної активності стосовно збудників грипу та зменшували репродукцію досліджуваних штамів на тканинній культурі ХАО на 0,5 – 0,9 lg ТІД₅₀.

Сполуки ChD-25, stcu1129, stcu1160, stcu1166 виявили статистично значущий (p < 0,05 за К. З.) рівень показника пригнічення репродукції досліджуваних штамів на тканинній культурі ХАО, який становив 2,75 – 5,15 lg ТІД₅₀. Ці показники відповідають прогнозованим. Крім того, активність цих сполук була на рівні активності референс-препарату таміфлю – 3,75–4,17 lg ТІД₅₀.

Таким чином, можна відзначити, що похідні оцтової та 2-пропіонової кислот (BSS5, BSS6, BSS7, BSS8, BSS9) практично не мали активності відносно досліджуваних штамів грипу. Достатньо високу активність виявили 2-заміщені аміноалкіл(арил)бензімідазоли (ChD-25, stcu1129), найбільшу – 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксибензімідазоли (stcu1160, stcu1166).

Для подальшого дослідження на моделі культури клітин MDCK у першу чергу були відібрані сполуки, які проявили противірусну активність стосовно вірусів грипу людини, а також спо-

луки з низьким рівнем токсичності на моделі клітин MDCK. Це сполуки BSS5, BSS9, stcu1256, stcu1126, ChD-25, stcu1129, stcu1160, stcu1166, а також stcu1115a, stcu1115, stcu1116. На моделі перещеплюваних клітин MDCK противірусну активність досліджуваних речовин визначали в мінімальній активній концентрації (МАК). Попереднє визначення МСК дозволило розрахувати показник хіміотерапевтичного індексу (ХТІ), який є співвідношенням МСК/МАК.

Слід зазначити, що крім сполуки BSS5, яка не проявила специфічної активності, усі відібрані препарати мали певний рівень протигрипозної активності стосовно обох досліджуваних штамів вірусів грипу на рівні з активністю референс-препарату (табл. 2).

Варто зауважити, що серед відібраних для подальшого дослідження препаратів, сполука BSS5 не виявила противірусної активності й на культурі клітин MDCK, а stcu1116 мала низький рівень противірусної активності. Сім сполук (stcu1166, stcu1160, stcu1126, ChD-25, stcu1129, Stcu1115, Stcu1115a) мали достатньо високий рівень протигрипозної активності, який знаходився на рівні противірусної активності референс-препарату. Сполука ChD-72 про-

Таблиця 2

Пригнічення репродукції вірусів грипу штамів А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1) на культурі клітин MDCK

Код сполуки	Молекулярна вага	Максимально стерпна концентрація, мкмоль/л	Мінімальноактивна концентрація, мкмоль/л	Пригнічення репродукції штаму вірусу грипу, в Іg		Хіміотерапевтичний індекс
				H3N2	H1N1	
BSS5	268,74	4,0	4,0	-1,0	-1,2	-1
ChD-72	297,23	1,5	0,5	4,0	0,4	3
stcu1166	318,25	1,5	1,0	3,33	1,8	1,5
stcu1160	279,18	2,0	1,5	3,33	1,4	1,3
stcu1126	225,72	2,0	1,0	3,33	1,8	1,5
ChD-25	245,71	1,0	0,5	3,5	2,0	2
stcu1129	197,67	3,0	1,0	3,0	2,0	3
Stcu1115	161,21	4,0	1,0	3,6	3,0	4
Stcu1115a	234,13	8,0	2,0	2,66	1,4	4
Stcu1116	175,24	2,0	2,0	1,0	1,1	1
Таміфлю	410,41	1,0	0,5	4,33	3,33	2

являла високу активність до штаму вірусів грипу А/Гонконг/1/68 (H3N2) і низьку до штаму вірусу грипу А/PR/8/34 (H1N1).

Для сполук Stcu1115, Stcu1115a ХТІ складав 4, для stcu1129 – 3, а для ChD-25 – 2, який знаходився на рівні цього показника в таміфлю – 2. Достатньо високий рівень активності проявили 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксибензімідазоли (stcu1160, stcu1166) та 2-заміщені аміноалкіл(арил) бензімідазоли, серед яких максимальну активність мали (Stcu1115, Stcu1115a), в яких діалкіламіноалкільний замісник мав довший карбоновий ланцюг.

Також варто підкреслити, що найбільший внесок у прояв протигрипозної активності дає природа замісників у другому, четвертому та п'ятому положеннях бензімідазольного циклу, у той час, як замісники в першому положенні нівелюють прояв будь-якої активності.

Таким чином, вивчені сполуки з високим рівнем протигрипозної активності та високим ХТІ є достатньо перспективними для проведення подальших досліджень їхніх властивостей на моделях *in vivo*.

Висновки

1. Відібрано з використанням QSAR-технологій структури похідних бензімідазолів, в яких передбачався пев-

ний рівень противірусної активності до штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3.

2. Здійснено синтез відібраних сполук і вивчено їхню противірусну активність. Експериментально підтверджена прогнозована противірусна активність у третини синтезованих сполук.
3. Установлено, що серед досліджених сполук високий рівень противірусної активності відносно штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 на двох моделях клітинних культур, який знаходиться на рівні активності референс-препарату – таміфлю, мали 2-аміноалкіл(арил)- і 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксибензімідазоли.
4. Показано перспективність пошуку протигрипозних агентів серед похідних бензімідазолу.
5. Сполуки з високим рівнем протигрипозної активності та високим хіміотерапевтичним індексом (Stcu1115, Stcu1115a, ChD-25, stcu1160, stcu1166) є перспективними для подальшого їхнього дослідження на моделях *in vivo* з метою створення нових противірусних препаратів.

1. Priority Medicines for Europe and the World: "A Public Health Approach to Innovation", 2013 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_2Pandemic.pdf?ua=1
2. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Antiviral medications with activity against influenza viruses are an important adjunct to influenza vaccine in the control of influenza. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
3. Awadalla H. I. Human pandemic threat by H5N1 (avian influenza) / H. I. Awadalla, N. F. El-Kholy // African Journal of Microbiology Research. – 2014. – V. 8, № 5. – P. 406–410.
4. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses, 2010 [Електронний ресурс] / WHO (2010 February) – Режим доступу: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html
5. Drugs in Development for Influenza / D. A. Boltz, J. R. Aldridge Jr., R. G. Webster, E. A. Govorkova // Drugs. – 2010. – V. 70, № 11. – P. 1349–1362.
6. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors / M. Samson, A. Pizzorno, Y. Abed, G. Boivin // Antivir. res. – 2013. – V. 98, № 2. – P. 174–185.
7. Center of Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis – North Carolina, 2009 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2009. – V. 58. – P. 969–720.
8. Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in a Human Influenza Virus H7N9 Isolate Can Be Masked by a Mixed R/K Viral Population [Електронний ресурс] / H.-L. Yen, J. L. McKimm-Breschkin, K.-T. Choy [et al.] // mBio. – 2013. – V. 4, № 4. – P. e00396-13. – Режим доступу: <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00396-13.short>

9. Гридiна Т. Л. Лікування грипу – завжди актуальне питання / Т. Л. Гридiна // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 5 (151). – С. 76–80.
10. Hayden F. Developing New Antiviral Agents for Influenza Treatment: What Does the Future Hold? / F. Hayden // Clin. Infect. Dis. – 2009. – V. 48, № 1. – P. S3–S13.
11. Synthesis and antitumor activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles / K. Starčević, M. Kralj, K. Ester [et al.] // Bioorg. med. chem. – 2007. – V. 15, № 13. – P. 4419–4426.
12. Boiani M. Imidazole and Benzimidazole Derivatives as Chemotherapeutic Agents / M. Boiani, M. González // Mini Rev. Med. Chem. – 2005. – V. 5, № 4. – P. 409–424.
13. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives / D. Sharma, V. Narasimhan, P. Kumar [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44, № 6. – P. 2347–2353.
14. Application of real-time PCR for testing antiviral compounds against Lassa virus, SARS coronavirus and Ebola virus *in vitro* / S. Günther, M. Asper, C. Röser [et al.] // Antivir. Res. – 2004. – V. 63, № 3. – P. 209–215.
15. Per aspera ad astra: application of Simplex QSAR approach in antiviral research / E. N. Muratov, A. G. Artemenko, E. V. Varlamova [et al.] // Future medicinal chemistry. – 2010. – V. 2, № 7. – P. 1205–1226.
16. Using HiT QSAR method for modeling of wide spectrum of anti-influenza activity / A. Artemenko, E. Varlamova, L. Ognichenko [et al.] // 20-th EuroQSAR: тез. доп. – Saint Petersburg, Russia, 2014. – P. 148.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ: ВД «Авіцена», 2002. – 567 с.
18. Ашмарин И. П. Вычисление ED_{50} при малом числе подопытных животных / И. П. Ашмарин // Журнал микробиологии. – 1959. – № 2. – С. 102–108
19. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Ленинград: Медицина, 1973. – 142 с.

Т. Л. Гридiна, А. С. Федчук, С. С. Басок, Л. І. Шитикова, О. А. Грузевський, А. Г. Артеменко, В. Є. Кузьмін

Виявлення протигрипозної активності бензімідазолів

Мета дослідження – синтез і визначення протигрипозної активності похідних бензімідазолу, структури яких попередньо відібрані за допомогою QSAR-технологій.

З використанням QSAR-технологій було відібрано, а в подальшому здійснено синтез похідних бензімідазолів, вивчено їхню протигрипозну активність, яку визначали на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок 11–14-добових курячих ембріонів і перешеплюваній культурі клітин MDCK. Процедурі визначення протівірусної активності сполук передувало виявлення рівня їхньої токсичності на тих самих моделях клітинних культур.

Встановлено, що серед досліджених сполук високий рівень протівірусної активності відносно штамів вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 на двох моделях клітинних культур мали 2-аміноалкіл(арил)- і 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксibenзімідазоли. Їхня протівірусна дія була на рівні активності референс-препарату – таміфлю. Експериментально підтверджено прогнозовану протівірусну активність у третини синтезованих сполук. Найбільший внесок у прояв протигрипозної активності дає природа замісників у другому, четвертому та п'ятому положеннях бензімідазольного циклу, у той час як замісники в першому положенні невеличкий прояв будь-якої активності. Сполуки з високим рівнем протигрипозної активності, які мали високий хіміотерапевтичний індекс, є перспективними для подальшого дослідження на моделях *in vivo* з метою створення нових протівірусних препаратів.

Ключові слова: протівірусна активність, віруси грипу, бензімідазоли

Т. Л. Гридiна, А. С. Федчук, С. С. Басок, Л. І. Шитикова, А. А. Грузевський, А. Г. Артеменко, В. Е. Кузьмін

Выявление противогриппозной активности бензимидазолов

Цель исследования – синтез и определение противогриппозной активности производных бензимидазола, структуры которых предварительно отобраны с помощью QSAR-технологий.

С использованием QSAR-технологий были отобраны, а затем синтезированы производные бензимидазолов, изучена их противогриппозная активность, которую определяли на культуре ткани хоріон-аллантоїсних оболонок 11–14-дневных куриных эмбрионов и перевиваемой культуре клеток MDCK. Процедуре определения противовирусной активности предшествовало определение уровня их токсичности на тех же моделях клеточных культур.

Установлено, что среди исследованных соединений высокий уровень противовирусной активности в отношении штаммов вирусов гриппа человека А/Гонконг/1/68 (H3N2) и А/PR/8/34 (H1N1), а также вируса гриппа птиц H5N3 на двух моделях клеточные культуры имели 2-аминоалкіл(арил)- и 2-метил-4-діалкіламіноалкіл-5-гідроксibenзімідазоли. Их протівірусное действие было на уровне активности референс-препарата – таміфлю. Експериментально підтверджена спрогнозована протівірусна активність у треті синтезованих соединений. Наиболь-

ший вклад в проявление противогриппозной активности вносит природа заместителей во втором, четвертом и пятом положении бензимидазольного цикла, в то время как заместители в первом положении нивелируют проявление какой-либо активности. Соединения с высоким уровнем противогриппозной активности, которые имели высокий химиотерапевтический индекс, являются перспективными для дальнейшего их исследования на моделях *in vivo* с целью создания новых противовирусных препаратов.

Ключевые слова: противовирусная активность, вирусы гриппа, бензимидазолы

**T. L. Grydina, A. C. Fedchuk, S. S. Basok, L. I. Shitikova, A. A. Hruzevskij,
A. G. Artemenko, V. E. Kuz'min**

Detection of anti-influenza activity of benzoimidazoles

The aim of the present investigation is the synthesis and estimation of the anti-influenza activity of benzoimidazole derivatives which structure have been previously selected using QSAR-technologies.

The benzoimidazole derivatives have been chosen with QSAR-technologies. Then these compounds were synthesized and their anti-influenza activities were studied using the culture of 11–14 day chicken embryos chorion-allantoic membrane and cell culture MDCK. The procedure of the estimation of the antiviral activity was preceded by the determination of the level of their toxicity using the same models of cell cultures.

It was found that among the studied compounds 2-aminoalkyl(aryl)- and 2-methyl-4-dialkylaminoalkyl-5-hydroxybenzoimidazoles show high level of the antiviral activity for the strains of viruses of human influenza A/Hong Kong/1/68 (H3N2) and A/PR/8/34 (H1N1) as well as avian virus H5N3 in two models of the cell cultures. Their antiviral activities were similar to the activity of the reference medicine – tamiflu. The predicted antiviral activities were experimentally confirmed for a third of the compounds synthesized. The maximal contribution into the demonstration of anti-influenza activity was shown by the character of the substitutes in the second, fourth and fifth position of the benzoimidazole cycle while the substitutes in the first position are reducing the demonstration of any activity. The compounds with the high level of anti-influenza activity and high chemical-therapeutic index are promising for their further investigation using *in vivo* models to create novel antiviral agents.

Key words: antiviral activity, influenza viruses, benzoimidazole

Надійшла: 2 квітня 2018 р.

Контактна особа: Гридін Тетяна Леонідівна, кандидат біологічних наук, асистент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, буд. 2, Валіховський провулок, м. Одеса, 65000. Тел.: +38 0 67 489 76 59.
Електронна пошта: tatyana.gridina1207@gmail.com