

МИКРОБИОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН СССР В. Л. РЫЖКОВ

**НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПОДАВИТЕЛЕЙ
ВИРУСОВ И ФАГА**

Одним из методов, при помощи которых мы можем изучать потребность вируса в тех или других физиологических условиях для репродукции в чувствительном к вирусу организме, может быть применение различного рода веществ, подавляющих те или другие энзиматические системы клетки. Именно этот путь, на который мы стали еще в 1940 г. ⁽¹⁾, привел нас и наших сотрудников к открытию целого ряда веществ, способных подавлять вирус мозаичной болезни табака (ВТМ). В дальнейшем оказалось, что некоторые из этих подавителей также способны подавлять репродукцию бактериофага и фаголизис ^(2, 3).

Таблица 1

Ингибиторы ВТМ и фага*

Вещество	ВТМ	ФК	Ф Стр.	Ф Стаф.
Тиамин	+	—	—	—
Динитрофенол	+	+	—	—
Нейтральная красная	+	+	—	+
Эритрозин	+	—	—	+
Производные гармина	—	—	+	+
Акридины	+	+	+	+

* ВТМ — вирус мозаичной болезни табака, ФК — фаг *Bac. Coli*, Ф Стр — фаг *Streptococcus lactis*, Ф Стаф — фаг *Staphylococcus aureus*. + обозначает подавление, — отсутствие подавления

В табл. 1 мы приводим некоторые данные о диапазоне действия отдельных подавителей. Из этой таблицы видно, что динитрофенол подавляет репродукцию ВТМ. Этот факт, открытый еще в 1944 г. ⁽⁴⁾, хорошо согласуется со ставшим позднее известным свойством этого вещества подавлять нуклеиновый обмен ⁽⁵⁾. Естественно было ожидать, что динитрофенол подавляет также репродукцию фага. Это подавление действительно наблюдается ⁽³⁾, но параллельно сильно подавляется и размножение бактерий, поэтому явление подавления фага в чистом виде в этом случае наблюдать не удастся. И в ряде других случаев ингибитор оказывается не универсальным, вследствие его ядовитости для организма хозяина, в котором накапливается вирус. Акридиновые препараты в разведении $1 \cdot 10^{-5}$ подавляют размножение *Streptococcus lactis*, а в разведении $5 \cdot 10^{-6}$ не препятствуют размножению бактерий, но подавляют фаг. Показать способность акридинов подавлять фаг *Staphylococcus aureus* значительно труднее, так как здесь дозы акридинов, токсичные для бактерий и фага, очень близки ⁽⁶⁾. Испытывая

большое количество акридиновых препаратов, удалось, однако, и здесь подобрать такие, которые могут подавлять фаг. Нитроакрихин очень мало токсичен для *Staph. aureus* и в концентрации $3 \cdot 10^{-4}$ подавляет фаг. Не удалось наблюдать способность производных гармина подавлять ВТМ, что связано, повидимому, с токсичностью этих веществ для листьев табака.

Приведенные примеры показывают нам, что в отношении ингибиторов вирусов сохраняется значение правило, установленное ранее в отношении химиотерапевтических препаратов, согласно которому токсическая и «излечивающая» дозы должны различаться достаточно сильно, для того, чтобы наблюдался соответствующий эффект (7).

Не во всех случаях, однако, применимость подавителя ограничивается его токсичностью. Мы можем указать, по крайней мере, на одно вещество, а именно тиамин, которое, будучи очень мало ядовитым и для тканей высшего растения и для бактерий, весьма активно подавляет ВТМ и совершенно не действует на фаг. В данном случае мы имеем пример, когда действие подавителя связано с какими-то своеобразными требованиями, предъявляемыми только определенным вирусом. Полную противоположность такому подавителю узко ограниченного действия составляют акридины, являющиеся чуть ли не универсальными подавителями вируса. Эта способность акридинов раньше всего была нами обнаружена в отношении ВТМ (8, 9). Затем она стала известна в отношении фага, вируса вакцины (10), группы пситтакоза (11), гриппа (12). Акрихин даже получил применение при лечении гриппа (13, 14). Все это ставит акридины в центре внимания. Значительное количество производных этого ряда было испытано нами и нашими сотрудниками в отношении ВТМ и фагов, причем впервые для вирусов была найдена известная зависимость подавляющего эффекта от химической формулы. Прежде всего бросается в глаза, что, как правило, акридины, содержащие свободную NH_2 -группу, обладают более сильным действием. Только они подавляют ВТМ, акридины же, у которых эта группа связана с боковыми цепочками, как например акрихин, ВТМ не подавляют. Хотя эти последние могут подавлять фаг, но обычно требуется их большая концентрация, и эффект выражен менее резко, чем эффект акридинов со свободной NH_2 -группой. Акрихин, у которого хлор находится в положении 6, подавляет фаг *Str. lactis*, а 5-хлор аналог акрихина этим эффектом не обладает. Интересно, что названный аналог также не обладает противомаларийным действием (15). Совместно с А. М. Мовсесян и Т. П. Овчаровой мы показали, что различные антималярийные препараты, аналогичные акрихину, но содержащие вместо акридинового ядра хинолиновое, не могут подавлять ВТМ и фаг. Этим доказывалась роль акридинового ядра в подавляющем вирусы эффекте, тогда как для подавления малярийного плазмодия оно несущественно. Не подавляют ВТМ и фаг палюдрин и близкие к нему соединения.

Большинство подавителей вируса образует катионы; анионным подавителем является только эритрозин. Значение реакции ионного характера в действии катионных подавителей доказывается тем, что оно снимается ионами Mg^{++} и Ca^{++} . Действие акридинов и дериватов гармина может быть также снято нуклеиновой кислотой, с которой эти соединения образуют нерастворимый осадок. Для объяснения подавляющего эффекта, однако, недостаточно привлечения этой реакции, так как нерастворимые соли с нуклеиновой кислотой образуют также многие вещества, не подавляющие вирусы и фаг, например хинин, комахин, сантохин и др. Нашими работами установлено, что акридиновые препараты образуют с вирусом табачной мозаики нерастворимое, разрушающееся после диализа соединение (16). Анионный подаватель эритрозин может инактивировать вирус ВТМ, который реактивируется при диализе, что указывает на образование рыхлой, возможно солевой, связи и в этом

случае (17). Инактивация ВТМ и фага рассматриваемыми здесь подавителями *in vitro* возможна только при применении больших доз. Дозы, подавляющие вирус *in vivo*, не инактивируют его *in vitro*. Очень наглядно это видно в наших опытах, проведенных совместно с А. М. Мовсесян. Суточный контакт фага с риванолом не ведет к заметному снижению его титра, однако при инкубации фага с бактериями в присутствии риванола титр фага падает. Рис. 1 показывает, что концентрации риванола, не отражающиеся на росте бактерии, не только препятствуют

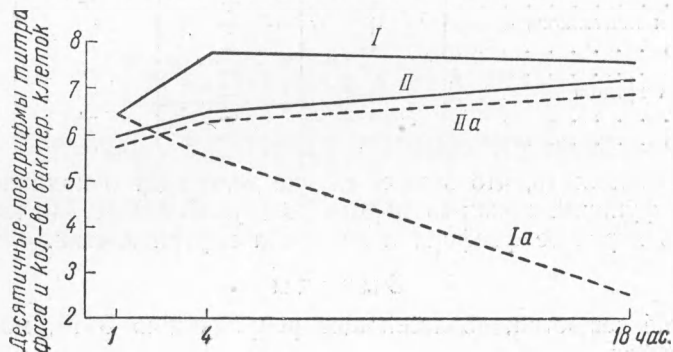


Рис. 1. Титр фага и количество клеток *Streptococcus lactis* в 1 мл в опытах с действием риванола. Непрерывной линией обозначены контрольные опыты, пунктиром — опыты с риванолом. I — кривые изменения титра фага, II — кривые увеличения числа бактериальных клеток

размножению фага, но и ведут к его последовательной инактивации, чего мы не наблюдаем *in vitro*. Подобные же отношения были обнаружены при изучении подавления фага производными гармина. По аналогии с бактериоскопическим действием химиотерапевтических препаратов можно говорить о фагостатическом действии этих подавителей.

В настоящее время мы сравнительно хорошо знаем морфологию разнообразного мира форм жизни более простых, чем видимые под микроскопом микробы. В этом мире мы различаем риккетсии, цистицеты — эту своеобразную группу фильтрующих микробов, к числу которых принадлежат и паразиты, и сапрофиты — и, наконец, вирусы. Последние очень различаются между собой по размерам и по сложности химического состава. Физиологию всех этих форм мы знаем еще очень мало, некоторые данные об особенностях этой физиологии мы находим в различии отношения этих форм жизни к разным веществам, как это наглядно видно из табл. 2. Эта таблица, само собою разумеется, представляет вопрос несколько схематично, так как внутри каждой группы встречаются формы, чувствительность которых к тому или другому веществу различна, однако она отражает в общем виде реально существующие отношения. Из табл. 2 видно, что клетки высшего растения, бактерии и наиболее крупные и высоко организованные вирусы (группа пситтакоза) чувствительны ко всем рассматриваемым здесь веществам. Это, вероятно, соответствует большей сложности биохимических процессов у этих организмов, которые оказываются уязвимыми различными веществами. Риккетсии своеобразны в том отношении, что не только не подавляются сульфамидами, но что эти препараты даже поощряют их рост. Цистицеты оказываются чувствительными только к стрептомицину. Что касается вируса вакцины гриппа, табачной мозаики и фага, то удается обнаружить их чувствительность только к акридинам. Акридины оказываются наиболее универсальными подавителями, что, вероятно, зависит и от того, что они действуют на наиболее общие биохимические процессы, свойственные всем рассматриваемым здесь формам жизни.

Действие разных веществ на размножение вирусов микробов
и клеток высших организмов

Подавляемый объект	Акридины	Сульфамиды	Пенициллин	Стрептомицин
Клетки лука	+	+	+	+
Бактерии	+	+	+	+
Вирусы группы пситтакоза . . .	+	+	+	+
Риккетсии	+	—	+	+
Цистицеты	—	—	—	+
Вирус вакцины гриппа	+	—	—	—
Фаг	+	—	—	—
ВТМ	+	—	—	—

Можно предположить, что в этом случае дело идет о подавлении энзиматических функций каких-то дериватов нуклеиновых кислот, которые участвуют в переносе фосфора и водорода внутри клетки.

В ы в о д ы

1. Многие вещества, подавляющие репродукцию ВТМ, могут подавлять также фаг.

2. Для обнаружения способности вещества подавлять вирус, необходимо, чтобы это вещество в соответствующих концентрациях не было токсичным для организма хозяина.

3. Подавителями вирусов и фага могут быть как вещества, образующие катионы, так и вещества, образующие анионы. И те и другие способны вступать с ВТМ в рыхлое соединение, разрушающееся при диализе.

4. Действие катионных подавителей может быть снято Mg^{++} и Ca^{++} , а также нуклеиновой кислотой. С последней они вступают в нерастворимое соединение.

5. Своеобразное положение занимает тиамин. Он подавляет ВТМ, но не фаги, и действие его не снимается ни нуклеиновой кислотой, ни Mg^{++} и Ca^{++} .

6. Акридиновые соединения являются наиболее универсальными подавителями вирусов. Хинолиновые аналоги соответствующих акридиновых препаратов не обладают способностью подавлять вирусы. Устанавливается зависимость между строением молекул акридинового препарата и характером его действия на вирусы.

Институт вирусологии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
14 VI 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. Л. Рыжков и Е. П. Громыко, Рефер. работ учрежд. Отд. биол. наук АН СССР за 1940 г. ² R. S. Fitzgerald and B. Babbitt, Journ. Immunology, 52, № 2 (1946). ³ В. Л. Рыжков и А. И. Семич, Бюлл. эксл. биол. и мед., 24, № 10, в. 4 (1947). ⁴ В. Л. Рыжков и К. С. Сухов, Биохимия, 9, № 4 (1944). ⁵ S. Spiegelman and M. D. Kamien, Science, 104, 581 (1946). ⁶ В. Л. Рыжков, Т. П. Овчарова и А. М. Мовсесян, Аннотации работ Ин-та вирусологии АМН СССР за 1949 г. (1950). ⁷ Ш. Д. Мошковский, Медич. паразит. и паразит. болезни, 5, № 4—6 (1936). ⁸ В. Л. Рыжков, В. А. Смирнова и С. С. Городская, Рефер. н.-иссл. работ за 1944 г. Отд. биол. наук АН СССР (1945). ⁹ В. Л. Рыжков, В. А. Смирнова и О. С. Городская, Биохимия, 11, № 3 (1946). ¹⁰ R. L. Thompson, Journ. Immunology, 54, No. 4 (1947). ¹¹ M. D. Eaton, A. van Allen and A. Wiener, Proc. Soc. Exp. Biol., 66, No. 1 (1947). ¹² A. S. Rasmussen, J. J. Stokes, H. A. Feldman and J. E. Smadel, Journ. Bacter., 54, No. 1 (1947). ¹³ С. А. Семашко, Аннотации работ Ин-та вирусологии АМН СССР за 1949 г., 1950. ¹⁴ Ф. Г. Энштейн и В. С. Панасюк, там же. ¹⁵ А. В. Стоянова, ЖМЭИ, № 9 (1949). ¹⁶ В. Л. Рыжков и В. А. Смирнова, Микробиология, 17, № 3 (1948). ¹⁷ В. Л. Рыжков, В. А. Смирнова и О. С. Городская, Биохимия, 15, № 3 (1950).