

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

REPÚBLICA DE UZBEKISTAN

INSTITUTO DE VIROLOGÍA

VIUSID

*su efecto sobre la producción
de
interferón en experimentos*

Tashkent, 2001

VIUSID, su efecto en la producción de interferón en experimentos. *Khodjaev Sh.Kh., Saidkulov A.M.*

Instituto de Virología, Ministerio de Salud Pública, República de Uzbekistan

La búsqueda de drogas etiotrópicos eficaces, sobre todo para el tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas era, y todavía es, un problema urgente para la investigación.

El hecho de que el agente infeccioso sea el único factor causal en la formación del proceso infeccioso y de que no esté descontaminado en el organismo humano durante meses y, a veces, años, puede ser también el único factor en la transición de la forma aguda a su forma crónica de una enfermedad. La hepatitis vírica B y C ilustran este hecho.

La búsqueda de drogas virusotrópicos y, sobre todo, su estudio en fase experimental es una exigencia de los tiempos. En vista de esto, hemos estado realizando un estudio sobre el efecto de VIUSID en la formación de interferón en animales utilizados en experimentos.

Métodos

VIUSID fue administrado en varias dosis (5-10-25-50-100 mg/kg) a ratones comunes cuyo peso era de 10-12g. Fue administrado a los animales una, dos y tres veces por vía intraperitoneal, oral, rectal y subcutánea. Para cada dosis del preparado se utilizaron 5 ratones. En cada experimento se estudiaron la actividad y el tiempo de inducción de la formación de interferón (en títulos U/ml) cada 4-12-24-48-72-144-168 horas después de la administración del preparado. MEGOSIN, un inductor de interferón, que tiene la capacidad de inducir Interferón y que se utiliza normalmente en la praxis médica, fue utilizado como el control del experimento en modo y dosis parecidos.

Se puede observar la formación de título significativamente alto de interferón endógeno en todas las formas de administración de VIUSID (Tabla 1). Puede apreciarse en la administración por vía rectal (1024 U/ml), su alta capacidad de inducir interferón que, en situaciones clínicas, es valiosa y apropiada, siendo la dosis

óptima de inducir interferón de 50 mg/kg. Por vías intraperitoneal y oral de administración, el nivel de síntesis de interferón era algo más bajo – 256-51 U/ml. El análisis de la dinámica de acumulación de interferón endógeno en el suero de la sangre de ratones muestra que la reacción de interferón a la administración de la misma dosis del inductor, bajo estudio por vía intraperitoneal y oral, es totalmente diferente (Fig.1). La administración rectal de VIUSID indujo una producción importante de interferón, siendo registrados los niveles máximos en el suero de la sangre de ratones 24 horas (1024 U/ml) después de haber sido administrado. 96 horas después los títulos de interferón se habían reducido de manera significativa.

Cuando se administra VIUSID por vía intraperitoneal, la inducción de interferón empieza antes que si se administrara por vía rectal. Los títulos de interferón en el suero de la sangre de los ratones alcanzan su nivel máximo 12 horas después de la inducción. La inducción máxima de interferón administrada por vía oral y subcutánea puede ser observada 48 horas después de su administración. Los títulos máximos de interferón registrados en la administración de VIUSID por vía rectal eran 2-4 veces más altos que los producidos por otras vías de administración del preparado.

La hiper-actividad del organismo con una producción típicamente baja de interferón como reacción a la administración repetida de un inductor, se reconoce como una de las limitaciones de la utilización clínica de inductores. Su nivel de manifestación depende de una dosis de un inductor, cuya duración se determina por el tipo de animal y la naturaleza del inductor.

Los inductores fueron administrados a los animales tres veces en varios intervalos (de 2 y 2 días) entre cada administración. La segunda dosis del preparado actuó de sonda para determinar la capacidad del organismo a inducir interferón como reacción a la administración repetida del preparado (Fig.2). Pudimos establecer, a través de múltiples estudios, que la administración de VIUSID en dos veces demostró el desarrollo de la hiper-reactividad el tercer día después de administración. Se puede observar el fenómeno dentro de los 4 días siguientes (Fig.3). Después de 168 horas de la primera administración los animales empiezan a salir de su estado de no susceptibilidad.

En vista de lo anterior, intentamos diseñar el régimen para la utilización múltiple de VIUSID, es decir, para el efecto prolongado del preparado. Se determinó que el mismo inductor podría ser administrado 2 veces seguidamente con un intervalo de 24 horas. La no susceptibilidad progresa y dentro de las primeras 144 horas estimula la producción de interferón. Entre la segunda y la tercera

administración del inductor es necesario hacer una pausa de 4 días, que puede incluir la fase de la no susceptibilidad; después el inductor se puede administrar 2 veces dentro de un intervalo de 24 horas, lo que provoca que el organismo empiece a producir un título alto de interferón.

La no susceptibilidad del organismo también puede superarse con un cambio del inductor interferón. El análisis de la dinámica de inducción del interferón demostró que la reacción interferón a la misma dosis del inductor administrado por diversas vías, era diferente.

La administración de VIUSID, en primer lugar por vía intraperitoneal y, 48 horas más tarde, por vía oral, da lugar a una producción importante de interferón como reacción a la administración repetida del preparado (Fig.4).

El análisis de los descubrimientos muestra que el fenómeno de la hiper-actividad es un fenómeno complejo. A pesar de esto, es posible superarlo con un trabajo metódico de los regímenes de administración del preparado.

El estudio sobre la eficacia de VIUSID en la hepatitis murina experimental (la cepa "Mescherina") en ratones blancos comunes, indica que podrían obtenerse efectos significativos de alta protección con la administración profiláctica del preparado dentro de 24 horas (40%) antes de la infección. Hay que mencionar que con la administración por vía intraperitoneal de VIUSID, en contraste con MEGOSIN, se ha observado que los animales están protegidos no sólo en el régimen profiláctico, sino también en el terapéutico. La máxima protección de los animales infectados fue observada en el momento de la administración del inductor, y no sólo 4 horas después de la infección (40%). Se detectó el efecto de alta protección (45%) cuando fue administrado 24 horas después de la infección.

Se puede concluir que VIUSID tiene la capacidad de inducir interferón.

Tabla 1ª Estudio que compara la capacidad de VIUSID de inducir interferón con la de MEGOSIN, inductor de Interferón

| Nº n, n | Preparado | Dosis mg/kg | Vía de administra- ción | Actividad de interferón (u/ml) |
|------------------------|------------------|----------------------------|--|--|
| 1 | VIUSID | 5 10 25 50 100 | Intraperi- toneal | 32-64 64 128 256-512 256-512 |
| | Megosin | 5 10 25 50 100 | | 8-16 16 16-32 32-64 32-64 128-256 |

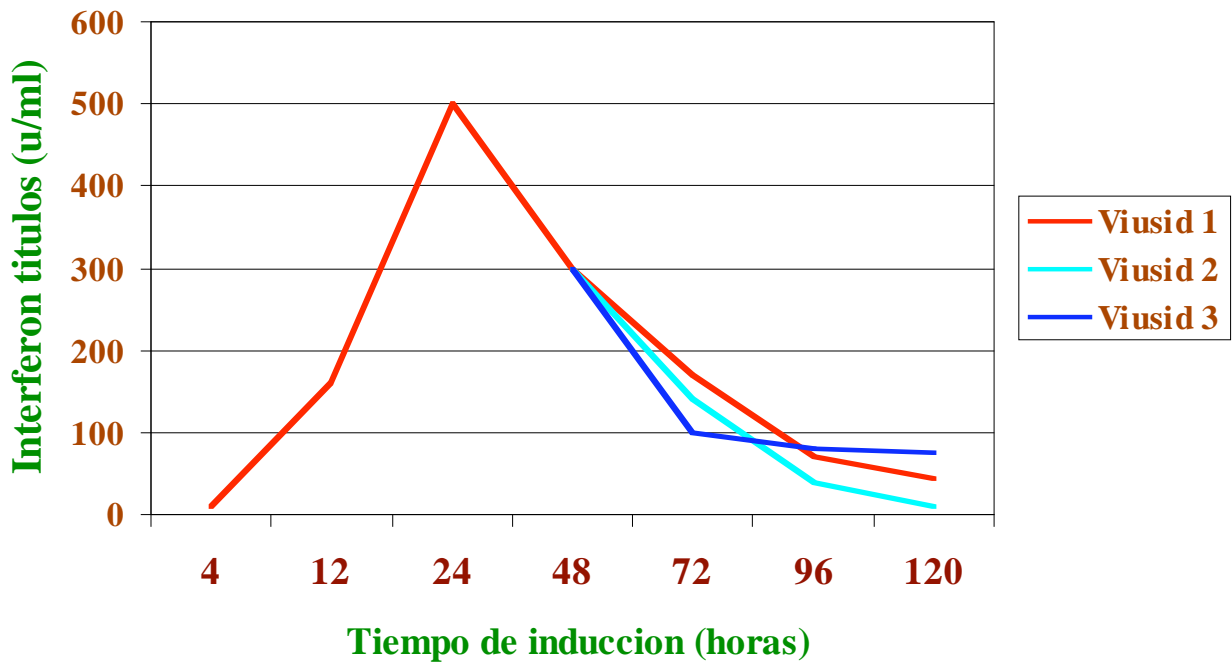
Table. 1b

| N n / | Preparado | Dosis (mg/kg) | Vía de admini- stración | Actividad de interferón (u/ml) |
|----------------------|------------------|---------------------------------------|--|---|
| 2 | VIUSID | 5 10 25 50 100 | Oral | <4 16-32 32 256-512 256-512 |
| | Megosin | 5 10 25 50 100 | | <4 4-8 32-64 64-128 64-128 |

Table. 1c

| N n / | Preparado | Dosis mg/kg | Vía de administra- ción | Actividad de interferon u/ml. |
|----------------------|------------------|---------------------------------------|--|---|
| 3 | VIUSID | 5 10 25 50 100 | Rectal | 64-128 128-256 256 512 512 |
| | Megosin | 5 10 25 50 100 | | 16-32 32-64 80-160 160 320 |

Producción de interferón en animales utilizados en experimentos como reacción a una (1), dos (2) y tres (3) veces en cada administración de VIUSID por vía oral



La actividad anti-viral de VIUSID en animales utilizados en experimentos en la Hepatitis viral murina “Cepa Mischerina”

| N | Preparado | Tiempo de administración en relación con la infección, horas | Tasa de supervivencia de los animales (%) | Efecto de protección (%) | Vida media (días) | D |
|---|-----------|--|---|--------------------------|-------------------|-------|
| 1 | Megosin | -24 | 40 | 30 | 6.9 | <0.05 |
| | | -4 | 30 | 20 | 5.2 | >0.05 |
| | | +4 | 35 | 25 | 6.4 | >0.05 |
| | | +24 | 40 | 30 | 7.5 | <0.05 |

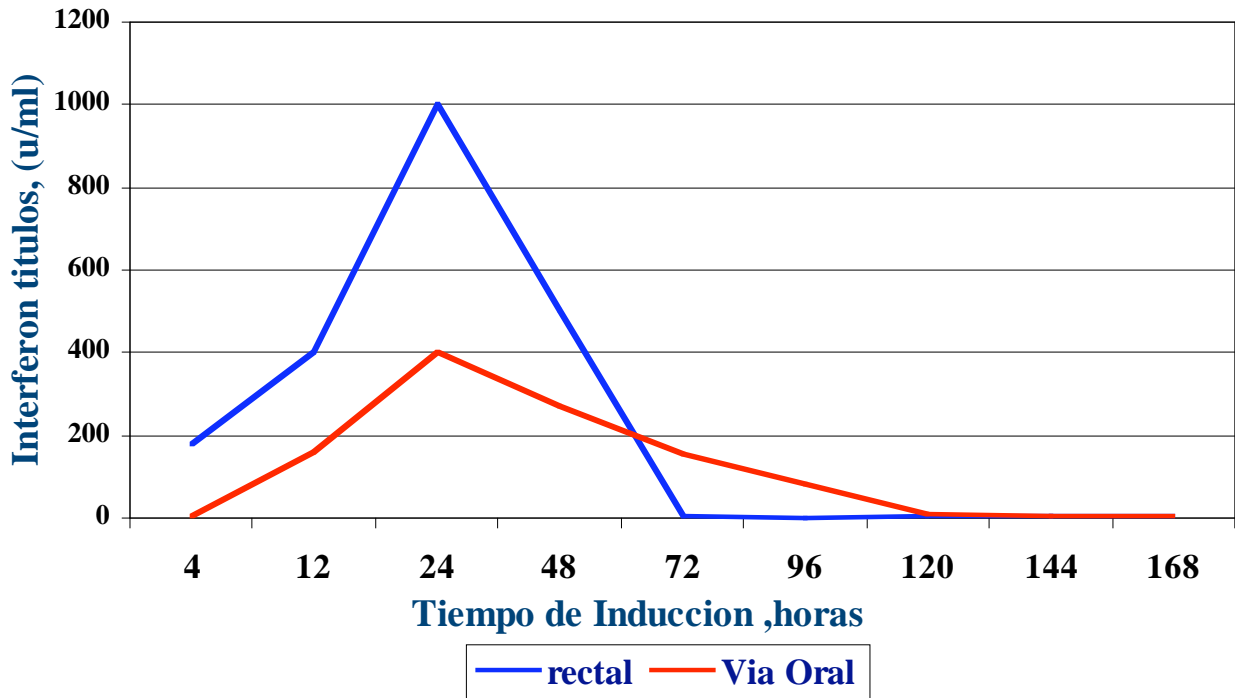
Nota: Se utilizaron 20 ratones comunes cuyo peso medio era de 10-20 g para cada experimento

Continuación

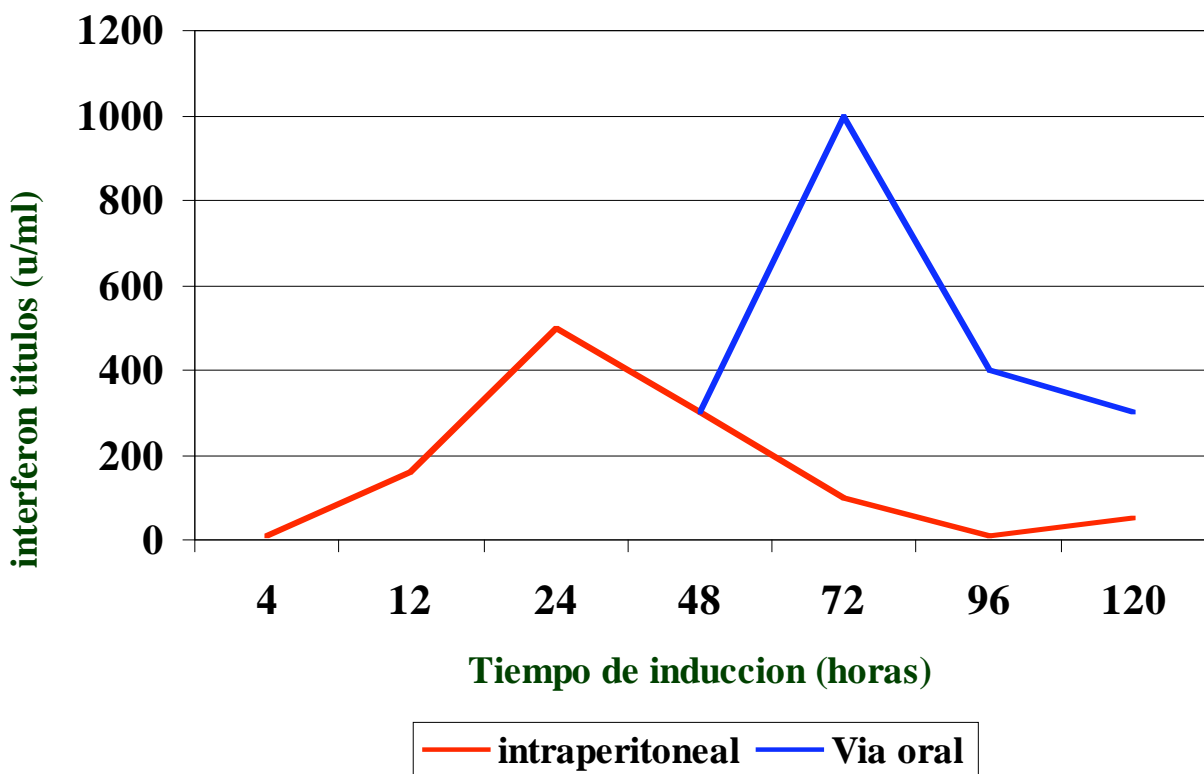
| N | Prepara- do | Tiempo de administra- ción en - relación con la infección (horas) | Tasa de superviven- cia de los animales (%) | Efecto de protec- ción (%) | Vida media (días) | P |
|----------|------------------------|--|--|---|----------------------------------|-----------------|
| 2 | VIUSID | -24 | 50 | 40 | 8.1 | <0.01 |
| | | -4 | 40 | 30 | 7.8 | <0.05 |
| | | +4 | 50 | 40 | 8.2 | <0.01 |
| | | +24 | 55 | 45 | 8.4 | <0.01 |

Nota: Se utilizaron 20 ratones comunes cuyo peso medio era de 10-20 g para cada experimento

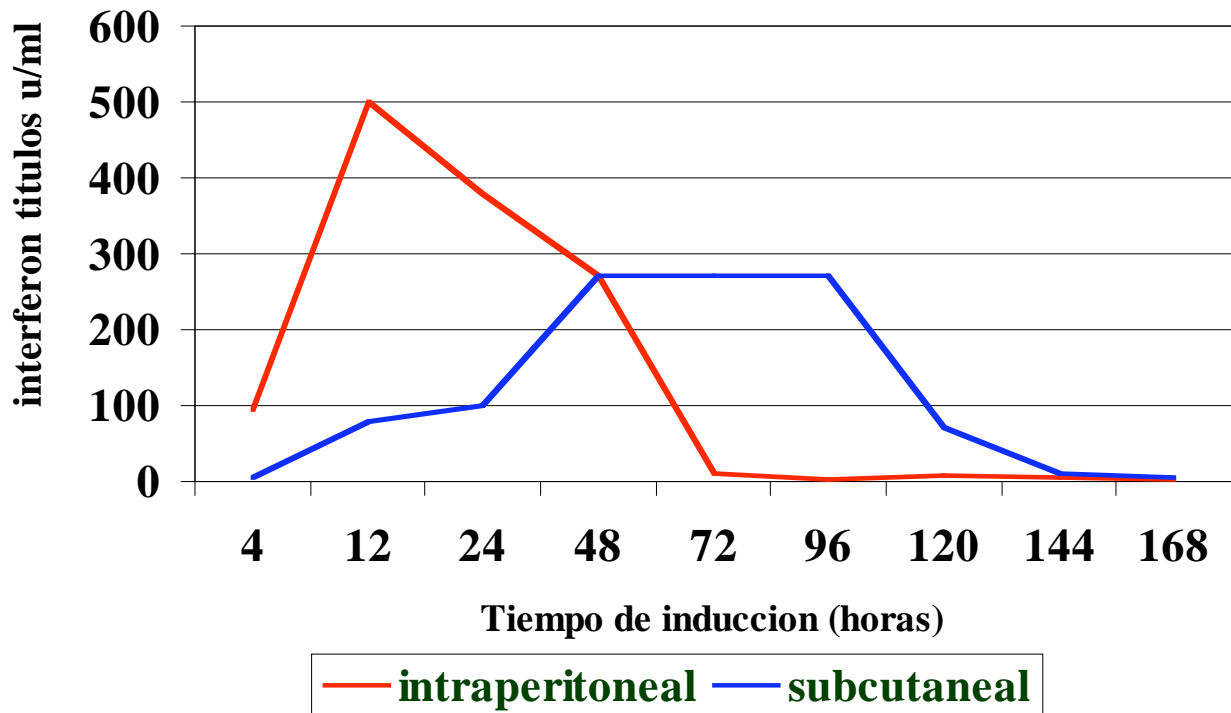
La inducción de interferón con VIUSID en animales utilizados en experimentos



Producción de interferón con VIUSID por vía intraperitoneal (1) y por vía oral (en 48 horas) en animales utilizados en experimentos



La inducción de interferón con VIUSID en animales



Producción de interferón en reacción a la administración de VIUSID una vez (1) y repetida (2) en animales utilizados en experimentos, la administración una vez por vía oral de MEGOSIN (3) y por vía rectal de VIUSID (4)

