

## Физико-химические основы биологической активности и фармакологических свойств противовирусного препарата «Панавир»

С. В. Стовбун<sup>1,a</sup>, Л. В. Яковенко<sup>2,b</sup>

<sup>1</sup> Институт химической физики имени Н. Н. Семенова РАН, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4.

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет, кафедра биофизики, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

E-mail: <sup>a</sup> s.stovbun@yandex.ru, <sup>b</sup> leo.yakovenko@mail.ru

Статья поступила 01.07.2014, подписана в печать 21.07.2014.

Препарат «Панавир» обладает универсальным противовирусным, а также противовоспалительным и анальгетическим действием, которое до сих пор не было объяснено на молекулярном уровне. Предложена простая физико-химическая модель наночастицы панавира позволяющая объяснить его действие механической активацией клеток, включая клетки иммунной системы. Таким образом, для проявления всех известных действий панавира не требуется связывания его частиц с какими бы то ни было супрамолекулярными хиральными рецепторами.

**Ключевые слова:** Панавир, мягкие наночастицы, противовирусное действие, клеточная мембрана, цитоскелет, активация иммунных клеток.

УДК: 577.352.3. PACS: 82.45.Mp, 87.14.-v, 87.16.-d.

### Введение

В последние годы полисахариды растительного происхождения привлекают внимание исследователей в связи с подтверждающимися данными об их биологической активности и фармакологическом действии [1, 2]. Данные о механизмах действия таких лекарств весьма противоречивы. В большинстве случаев считается, что полисахариды обладают свойствами адъювантов и могут активировать иммунные клетки, связываясь с их рецепторами [3].

К препаратам полисахаридной природы с подтвержденным противовирусным эффектом относится отечественный препарат «Панавир» [4].

Панавир рекомендован в комплексной терапии герпес-вирусных инфекций различной локализации, вторичных иммунодефицитных состояний на фоне инфекционных заболеваний, цитомегало-вирусной инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности, папиллома-вирусной инфекции, клещевом энцефалите, а также ревматоидном артрите у иммунокомпрометированных больных. Панавир позиционируется как противовирусный препарат широкого спектра действия с очень низкой токсичностью. Кроме того, он оказывает иммуномодулирующий эффект, повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям, обладает противовоспалительным и анальгетическим действием. При предварительном введении панавир повышает также резистентность организма к токсическим веществам, т. е. является антидотом [4].

Молекулярные механизмы действия панавира пока не вполне ясны, однако, судя по перечисленным эффектам, можно предположить, что они по крайней мере должны реализовываться при его взаимодействии с клетками иммунной системы. Как будет подробнее сказано ниже, панавир представляет собой суспензию не обладающих механической жесткостью наночастиц со структурой гидрогеля. Этим панавир отличается от большинства других препаратов на основе полисахари-

дов, обладающих антимикробным, противовирусным и иммуномодулирующим действием.

В настоящей работе проведен анализ физико-химических механизмов взаимодействия частиц панавира с клеточной мембраной, которые позволяют качественно объяснить его биологическую активность и фармакологические свойства.

### 1. Биологическая активность и фармакологические свойства панавира

В терапевтических дозах (терапевтическая доза составляет  $\sim 10^{11}$  частиц внутривенно) препарат нетоксичен и хорошо переносится: ЛД<sub>50</sub> составляет не менее 3000 терапевтических доз (это оценка снизу из-за технических проблем введения большего количества доз в экспериментальное животное). Испытания показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергенного и эмбриотоксического действия панавира. Препарат не оказывает влияния на репродуктивную функцию [4, 5].

Широкий спектр противовирусной активности свидетельствует об универсальности механизма действия панавира, который не может быть связан с блокированием какой-либо стадии в жизненном цикле конкретного вируса. В защите организма от вирусной инфекции важную роль играют интерфероны (IFN). В клинических испытаниях панавир не оказывал влияния на уровень интерферона в сыворотке крови человека, однако изменял способность лейкоцитов производить IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  при стимуляции индукторами синтеза интерферона: уровни лейкоцитарного интерферона возрастали в 2.7–3 раза (до концентраций, соответствующих терапевтическим дозам интерферона) [6].

По имеющимся данным, панавир *in vitro* не оказывает влияния на фенотип лейкоцитов, т. е. экспрессия поверхностных маркеров, таких как CD4, CD8 и др., не изменяется. Пролиферация Т-клеток под действием панавира и индукция пролиферации антителами

*in vitro* не наблюдается. В то же время при лечении больных атопическим дерматитом применение панавира приводило к значительному снижению продукции многих цитокинов (интерлейкинов IL2, IL4, IL5, IL10, интерферона  $IFN\gamma$ , фактора некроза опухолей  $TNF\alpha$ ) и стойкому положительному противовоспалительному эффекту, который, возможно, обусловлен снижением синтеза нейропептидов, приводящим в конечном итоге к уменьшению хоминга лимфоцитов в кожу. Более сильное влияние панавира *in vivo* по сравнению с эффектом *in vitro* объясняется тем, что действие препарата не опосредовано Т-клеточным звеном иммунной системы [7–9].

Кроме противовирусной активности и противовоспалительного действия, панавир обладает анальгетическим действием [10]. При испытаниях на добровольцах панавир через 2–3 мин после введения вызывает характерные изменения энцефалограмм, которые сохраняются не менее 1.5 ч [6, 11].

Данные испытаний указывают на то, что все биологические эффекты панавира наблюдаются на временах от единиц секунд до нескольких часов после введения. Однако молекулярный механизм действия панавира, учитывая размеры его частиц (~ 200 нм) [12], многообразие фармакологических эффектов и широкий диапазон времен их проявления, скорее всего, универсален.

## 2. Структура частиц панавира и их физико-химические свойства

Панавир представляет собой высокомолекулярный полисахарид (очищенный экстракт побегов *Solanum tuberosum*). Состав частиц Панавира: рамноза (2–10%), арабиноза (3–15%), глюкоза (10–67%), галактоза (2–27%), ксилоза (0.1–3%), манноза (0.1–5%), уроновые кислоты (2–5%), следы липидов, около 100 различных триптических пептидов, пептидные нетриптические фрагменты, а также типичный растительный белок RuBiSco (суммарно пептидов и белков менее 1%). Элементный состав: фосфор — около 1%, калий и кальций — около 0.2% каждый, марганец, железо, никель, медь и цинк — менее 0.1% каждый. Отсутствие реакции с йодом указывает на шитость полимеров гексоз, предотвращающую образование клатратов канального типа, необходимых для появления характерной окраски в растворах полисахаридов. При хранении в течение 5 лет активность препарата не изменяется [4, 12].

При 36°C и pH 7 коэффициент растворимости составляет 13 г/100 г буферного раствора. На поверхности насыщенного раствора панавира (при концентрации ~ 11.4%) образуется конденсированная фаза его частиц в виде пленки. Даже в насыщенном растворе агрегации частиц в объеме не наблюдается [4].

Вязкость раствора панавира при всех концентрациях практически не отличается от вязкости воды в диапазоне температур 20–40°C, что указывает на определяющую роль электростатических и, возможно, упругих сил во взаимодействии его частиц. Частицы панавира несут отрицательный заряд. Электрофоретическая подвижность частиц при концентрации 0.5% равна  $-2.1$  и  $-1.96$   $\mu\text{м}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{В}^{-1}\cdot\text{см}$  при концентрации 1.0%. Рассчитанные по этим данным (в приближе-

нии Смолуховского) дзета-потенциалы составили  $-26.7$  и  $-25.1$  мВ соответственно [4, 12].

Такие значения дзета-потенциалов (менее 30 мВ по абсолютной величине) обычно соответствуют неустойчивым коллоидным системам. Поэтому высокая агрегативная устойчивость растворов панавира должна быть обусловлена еще и другими взаимодействиями. В частности, это могут быть гидратационные взаимодействия, обусловленные высокой энергией гидратации молекулярных групп в структуре гидрогеля. Отсутствие агрегации частиц панавира указывает на то, что эффекты их наведенной поляризации малы, т.е. заряды связаны с макромолекулярными функциональными группами [13, 14].

Частицы панавира имеют сферическую форму и представляет собой практически монодисперсную систему, однако оценки средних размеров частиц, полученные разными методами, различаются. По данным акустического ультразвукового спектрального анализа, средний диаметр частиц составляет около 140 нм, в то время как по данным динамического светорассеяния, он примерно равен 350 нм. Электронная микроскопия ксерогеля, полученного из препарата после удаления воды, дает оценку среднего диаметра частицы около 250 нм [12]. Это указывает на то, что область с измененной диэлектрической проницаемостью больше области с измененной плотностью, поэтому частицу можно условно представить в виде более плотного ядра и рыхлой короны (или шубы). Отсутствие эффекта Коттона в растворах панавира свидетельствует о бесструктурности частиц, т.е. ядро частицы если и имеется, не обладает сколько-нибудь заметной ориентационной геликоидальной упорядоченностью. В то же время эти частицы хиральны, на что указывает оптическая активность раствора [6, 12, 15].

Поскольку вязкость раствора панавира любой концентрации практически не отличается от вязкости воды, т.е. трение частиц пренебрежимо мало, надо полагать, что короны частиц не перекрываются. Тогда из приведенных выше данных по растворимости можно получить оценку средней молекулярной массы частиц, которая оказывается не менее  $3 \cdot 10^9$  Да.

Если ядро в целом электронейтрально, то отрицательный заряд должен быть распределен на его поверхности и в короне частицы. Распределение плотности заряда, а также плотности сегментов цепей и коэффициента трения должны коррелировать друг с другом и могут быть описаны функцией  $f(r) = n_s(r)/\tilde{n}_s$ , где  $\tilde{n}_s$  — эквивалентная плотность для однородного распределения сегментов в короне частицы. Поскольку точное распределения сегментов установить обычно невозможно, в расчетах принимают, что плотность сегментов нелинейно, но монотонно спадает от ядра к границе частицы. Возможно, именно малая плотность сегментов на границе и высокая энергия гидратации сахаров приводит к взаимному стерическому отталкиванию частиц панавира друг от друга. Анализ влияния неравномерного распределения плотности сегментов вокруг ядра показал, что поправка к дзета-потенциалу при заданной электрофоретической подвижности невелика и при доступной точности измерений для частиц панавира ею можно пренебречь [16, 17].

Поверхностный потенциал частицы  $\phi$  связан с дзета-потенциалом соотношением [18]

$$\phi = \zeta(1 + za)e^{\kappa z},$$

где  $\zeta$  — дзета-потенциал,  $a$  — радиус частицы,  $z$  — расстояние от поверхности частицы до плоскости скольжения,  $\kappa^{-1}$  — дебаевская длина экранирования (для физиологических условий она меньше 1 нм). Поскольку величину  $z$  определить непосредственно невозможно, ее обычно принимают равной 0.5 нм [18].

Если считать, что частица диэлектрическая с проницаемостью  $\epsilon$  и диаметром  $r$ , а потенциал на ее поверхности создается точечным зарядом, расположенным в ее центре, то величина заряда была бы равна  $q = 4\pi\epsilon_0\epsilon r\phi$ , что для  $r = 150$  нм и  $\epsilon = 80$  дает величину порядка 20 элементарных зарядов ( $e$ ). Любое сферически симметричное распределение такого заряда внутри частицы будет соответствовать этому среднему потенциалу. Средняя плотность заряда в частице составляет около  $6 \cdot 10^{-6} e \text{ нм}^{-3}$ . Заметим также, что полученное число элементарных зарядов заведомо много меньше числа функциональных групп ( $\sim 10^6$ ) частицы панавира.

Способность частиц панавира растекаться по поверхности раствора при насыщающей концентрации, а также по поверхности подложки, указывает на то, что они практически не обладают механической упругостью [12, 15].

### 3. Взаимодействие частиц панавира с клетками

При попадании частиц панавира в кровяное русло, они быстро разносятся с током крови по всему организму. Учитывая, что средняя скорость движения крови в крупных артериях составляет около  $0.5 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ , в венах около  $0.15 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ , а в капиллярах — до  $10^{-3} \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ , можно предположить, что после внутривенного введения взаимодействие частиц панавира с клетками крови и эндотелия начинается сразу, а со всеми другими клетками — за времена от нескольких секунд до нескольких минут.

Для взаимодействия частиц с клеткой необходимо, чтобы произошло их столкновение. Частоту соударений можно оценить из модели соударения твердых частиц со сферой. Считая диаметр частицы  $d$  равным 350 нм, молекулярную массу равной  $10^9$  Да, а плотность равной плотности воды, получим, что объем частицы  $V \approx 2 \cdot 10^{-20} \text{ м}^3$ , а масса  $m = 2 \cdot 10^{-17} \text{ кг}$ . Тогда из распределения Максвелла следует, что среднее значение тепловой скорости частицы составит  $\langle v \rangle = \sqrt{\frac{3kT}{m}} \approx 2.5 \cdot 10^{-2} \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ . Приняв объем крови равным 4 л, можно оценить концентрацию частиц сразу после введения:  $n = 10^{11} / (4 \cdot 10^{-3}) = 2.5 \cdot 10^{13} \text{ м}^{-3}$ . Частоту столкновений частиц с элементом поверхности  $\Delta S$  клетки можно грубо оценить, считая, что в каждом микрообъеме  $1/6$  часть всех частиц движется по направлению к клетке. Тогда частота столкновений равна  $\Delta z = \frac{1}{6} n \langle v \rangle \Delta S$  и после суммирования получим  $z = \frac{2}{3} \pi R^2 n \langle v \rangle$ , и для клетки, например, диаметром 15 мкм частота столкновений составит примерно  $74 \text{ с}^{-1}$ .

Взаимодействие частиц панавира с клетками после столкновения может быть непосредственным с некото-

рыми участками мембраны или опосредованным — при связывании с рецепторами.

Из рецепторов возможным кандидатом может быть, например, TLR4, который экспрессируется в моноцитах, макрофагах, дендритных и эндотелиальных клетках. Рецепторы этого типа (toll-like receptors) широко распространены у позвоночных и беспозвоночных, некоторые их блоки встречаются у бактерий и растений, и для них показано наличие сродства к полисахаридам [19]. При связывании лигандов с рецепторами этого типа фагоциты активируются и выделяют цитокины и другие вещества, вызывающие развитие воспалительной реакции. Поскольку панабир обладает противовоспалительным действием, этот путь представляется маловероятным.

Рецепторный путь обычно приводит к интернализации связанной частицы с последующей ее судьбой, определяемой типом рецептора, размером частицы и типом клетки. Для крупных частиц, какими являются частицы панавира, главным способом проникновения в клетку является макропиноцитоз [20–22]. Если бы эти пути проникновения частиц в клетку были эффективны, то при дозе  $\sim 10^{11}$  частиц можно было бы ожидать проявлений токсического действия препарата. Его отсутствие означает, что вероятность проникновения частиц панавира внутрь клеток мала.

Анальгетическое действие обычно связывают с влиянием анальгетиков и анестетиков на натриевые каналы в клеточных мембранах нейронов, а также на синтез простагландинов, активность циклооксигеназ (COX1 и COX2), секрецию серотонина и т. д., хотя молекулярные механизмы такого влияния пока не вполне ясны. Один из возможных механизмов анальгетического действия связан с изменениями профиля латерального давления в клеточной мембране, которые приводят к конформационным изменениям ионных каналов и мембраносвязанных белков [23–25]. Видимо, последний механизм может реализоваться и в случае применения панавира, однако для его проявления необходима адсорбция частиц панавира на мембране.

Поскольку панабир оказывает действие на такие разные клетки, как нервные и иммунные, то механизм действия должен быть универсальным и скорее всего не обусловленным связыванием частиц с какими-либо специфическими рецепторами. Иммунный ответ на введение панавира может быть как непосредственным, так и обусловленным действием его на центральную нервную систему [11].

Клетки иммунной системы имеют размеры 10–30 мкм, т. е. на 1.5–2 порядка больше размеров частицы панавира. В связи с этим взаимодействие частицы панавира с клеточной мембраной можно приблизительно рассматривать как взаимодействие мягкой наночастицы с полубесконечным пространством, ограниченным плоскостью. Очевидно, для того чтобы воздействовать на клетки нерцепторно, частицы панавира должны обратимо или необратимо адсорбироваться на клеточной мембране. Взаимодействие частицы с мембраной удобно разделить на две стадии: до контакта и после столкновения.

На обеих стадиях взаимодействие определяется силами Ван-дер-Ваальса и электростатическими силами.

Электростатические силы при физиологических условиях эффективно экранируются за счет высокой ионной силы до расстояний не более 1 нм. На меньших расстояниях они могут быть как силами притяжения, так и силами отталкивания в зависимости от локальных свойств клеточной мембраны.

В мембранах клеток млекопитающих содержится 10–40% отрицательно заряженных липидов, остальные — нейтральные или цвиттерионные [26], поэтому (без учета зарядов белков) клеточная мембрана в среднем имеет отрицательный заряд. Однако для взаимодействия частицы с мембраной важно не среднее значение заряда, а локальное, которое может быть и положительным, и нулевым. При приближении частицы к участку мембраны со значительным отрицательным зарядом столкновения может и не произойти, но участков незаряженных или несущих положительный заряд гораздо больше, поэтому с большой вероятностью частица столкнется с мембраной даже без учета вандерваальсова взаимодействия.

Вандерваальсово взаимодействие частицы с мембраной до контакта имеет две составляющие, соответствующие ядру и шубе, отделенным от мембраны слоем воды. Энергия взаимодействия сложным образом зависит от многих параметров, таких как размеры частиц, расстояние между частицей и плоскостью, «характеристическая длина» взаимодействия, но для малых расстояний  $z$  между частицей и плоскостью можно использовать приближение Грегори

$$V_{vdw} = \frac{Aa}{6z(1 + 14\frac{z}{\lambda})},$$

где  $A$  — постоянная Гамакера;  $a$  — радиус частицы;  $\lambda$  — «характеристическая длина» взаимодействия, обычно принимаемая равной 100 нм.

Постоянная Гамакера может быть выражена через постоянные Гамакера для чистых фаз вещества частицы, мембраны и воды [27]. Для воды постоянная Гамакера примерно равна  $A_w = 4.4 \cdot 10^{-20}$  Дж, для твердых поверхностей обычно принимают значения  $A_1 = 1.5 \cdot 10^{-19}$  Дж, а для полимерных покрытий наночастиц  $A_2 = 7 \cdot 10^{-20}$  Дж. Тогда постоянная Гамакера для взаимодействия мягкой частицы с плоской поверхностью составит по порядку величины  $10^{-21}$  Дж для равномерного и плотного распределения сегментов полимера в шубе [17].

Расчет профиля потенциальной энергии взаимодействия частицы диаметром 100 нм с поверхностью при плотности заряда  $0.01 \text{ нм}^{-3}$  и ионной силе 10 мМ показывает наличие барьера высотой около  $3kT$  при расстоянии около 1 нм между частицей и поверхностью. Увеличение ионной силы, размеров частицы и уменьшение плотности заряда приведет к уменьшению величины барьера. Таким образом, около 5% частиц преодолеют барьер и столкнутся с клеточной мембраной. На расстояниях меньше 1 нм силы Ван-дер-Ваальса превосходят электростатические и приводят к прилипанию частицы к мембране.

Далее возможны разные сценарии в зависимости от плотности распределения сегментов в шубе. При большой плотности даже малая площадь взаимодействия обеспечивает образование большого числа ван-

дерваальсовых контактов, и связывание частицы с мембраной становится необратимым. При малой плотности сегментов связывание упругой частицы обратимо, но в случае панавира частицы не обладают упругостью, поэтому надо учесть возможное растекание частицы по поверхности клетки.

Поскольку клеточная мембрана — динамическая структура, растекание нельзя представлять себе механистически: поверхности частицы и клеточной мембраны подстраиваются друг под друга так, чтобы энергия частицы на мембране стала минимальной. При растекании частицы площадь контакта между ней и мембраной многократно увеличивается, равно как и энергия вандерваальсова взаимодействия. Так, например, при растекании до толщины 10 нм (при отсутствии ядра) частица образует на поверхности клетки диск диаметром около 200 нм. При наличии ядра размеры диска уменьшатся, но все равно останутся «макроскопическими».

Расчеты с использованием теории ДЛФО показывают, что при взаимодействии частиц с шероховатой поверхностью необратимое связывание, соответствующее первому минимуму энергии, значительно возрастает при увеличении ионной силы [28]. Шероховатую поверхность клетки могут иметь за счет кавеол и других неровностей мембраны, характерных для многих клеток, особенно для макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток. В присутствии двухвалентных ионов величина максимума свободной энергии может существенно снизиться за счет образования ионных мостиков [29].

Взаимодействие частиц панавира с клеточной мембраной может приводить к формированию рафтов — малых липидных доменов, носящих переходный характер. Формирование доменов практически нечувствительно к деталям межмолекулярных взаимодействий, приводящих к иммобилизации частицы на мембране [30]. В то же время формирование рафтов приводит к существенным изменениям профиля латерального давления, необходимым для анальгетического действия панавира.

Во взаимодействии наночастиц с мембраной важную роль могут играть локальные изменения кривизны поверхности вблизи мембраносвязанных белков и их комплексов, а также ее термические флуктуации, из-за которых локальные электрические поля могут сильно изменяться за счет флексоэлектрического эффекта [31].

Однако сколько-нибудь существенное изменение свойств мембран (например, вследствие адсорбции частиц панавира) сразу многих клеток может приводить к токсическим эффектам [23–25], поэтому данный механизм может реализоваться только на малом числе клеток или на короткое время.

С учетом крайне низкой токсичности панавира и значительной частоты столкновений его частиц с клетками, можно предположить, что его действие обусловлено механической активацией чувствительных клеток. Для клеток иммунной системы такая активация известна и она опосредована реорганизацией цитоскелета [32].

В качестве грубой модели примем, что при столкновении частица налетает на мембрану клетки «шипом» полисахаридной цепи. Тогда давление  $P$ , оказываемое на мембрану, можно оценить, приравняв кинети-

ческую энергию работе по сжатию мембраны. Тогда  $P = 3kT/(2lS)$ , где  $S$  — площадь контакта с мембраной (не более  $0.5 \text{ нм}^2$ ),  $l$  — длина «шипа» (длина сегмента Куна  $\sim 5 \text{ нм}$ ). После подстановки численных значений получим, что давление  $P > 100 \text{ атм}$ . Оценка для давления, создаваемого малой термически активированной частицей, справедлива и для мягкой наночастицы с достаточно большим диаметром. Приближенно мягкую частицу можно рассматривать как систему слабо связанных движущихся молекулярных фрагментов или точечных частиц с тепловой энергией  $\sim kT$ . Такие столкновения с клеткой могут приводить к значительным деформациям мембраны и механическому воздействию на цитоскелет, которого было бы достаточно для активации, например, макрофагов.

Скорее всего, именно отсутствие механической упругости обуславливает неразушающее механическое воздействие на цитоскелет и отличает частицы панавира от других биологически активных частиц, имеющих близкий размер и заряд, но характеризующихся значительно большей токсичностью.

Такая модель активации клеток иммунной системы согласуется с универсальностью противовирусного действия панавира и его предельно низкой токсичностью.

Предположив, что в качестве феноменологической мишени панавира выступает цитоскелет клеток иммунной системы, можно объяснить и эффективность действия панавира в профилактических схемах против вируса бешенства [33], бактериальной инфекции и в качестве антитода.

### Заключение

Таким образом, простая физико-химическая модель взаимодействия панавира с клеткой позволяет качественно объяснить его противовирусное, противовоспалительное и анальгетическое действие, а также малую токсичность. Эффекты панавира, вероятнее всего, обусловлены прямым столкновительным действием на цитоскелет чувствительных клеток, в частности иммунных. Профилактическое действие панавира также может быть объяснено в рамках этих представлений. Основной вывод настоящей работы состоит в том, что все упомянутые эффекты панавира могут проявляться без связывания его частиц с какими бы то ни было супрамолекулярными хиральными рецепторами, при этом важнейшей отличительной чертой частиц панавира является отсутствие у них упругости.

### Список литературы

1. *Tzianabos A.O.* // *Clin. Microbiol. Rev.* 2000. **13**, N 4. P. 523.
2. *Ramberg J.E., Nelson E.D., Sinnott R.* // *Nutrition J.* 2010. **9**, N 1. P. 54.
3. *Shakya A.K., Nandakumar K.S.* // *J. R. Soc. Interface.* 2012. **10**, Iss. 79.
4. *Стовбун С.В., Литвин А.А., Якимук П.В., Сергиенко В.И.* // Бюлл. Фед. службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам №28 от 10.10.2008 г.
5. Панабир в клинической практике / Сост. Ю. К. Скрипкин и др. М., 2004.
6. *Колобухина Л.В., Носик Н.Н., Меркулова Л.Н.* и др. // Цитокины и воспаление. 2009. **8**, № 2, С. 49.
7. *Свирицевская Е.В., Скрипкина П.А., Григорьев В.С.* и др. <http://panavir.ru/php/content.php?id=2149>.
8. *Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A.* // *Arch. Dermatol. Res.* 2003. **295**, N 1. P. 2.
9. *Редькин Ю.В., Дронь Е.В.* // Цитокины и воспаление. 2007. **6**, № 1. С. 40.
10. *Кукушкин М.Л., Смирнова В.С.* // *Боль.* 2007. № 1. С. 32.
11. *Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Фарзалиев Т.Н., Неробкова Л.Н.* // Вестник МГОУ. Сер. Естеств. науки. 2011. № 2. С. 94.
12. *Стовбун С.В., Берлин А.А., Михайлов А.И.* и др. // Российские нанотехнологии. 2012. 7, № 7–8. С. 112 (*Nanotechnologies in Russia*. 2012. **7**, N 9–10. P. 539).
13. *Besseling N.A.M.* // *Langmuir.* 1997. **13**. P. 2113.
14. *Щукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А.* Коллоидная химия. 5-е изд. М.: Высшая школа, 2007.
15. *Стовбун С.В., Киселев А.В., Занин А.М.* и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2012. **153**, № 4. С. 441.
16. *Duval J.F.L., Ohshima H.* // *Langmuir.* 2006. **22**. P. 3533.
17. *Lin Sh., Wiesner M.R.* // *Chem. Engin. J.* 2012. **191**. P. 297.
18. *Chen G., Strevett K.A.* // *J. Colloid. Interface Sci.* 2003. **261**. P. 283.
19. *Underhill D.M.* // *Eur. J. Immunol.* 2003. **33**. P. 1767.
20. *Banquy X., Suarez F., Argaw A.* et al. // *Soft Matter.* 2009. **5**. P. 3984.
21. *Verma A., Stellacci F.* // *Small.* 2010. **6**, N 1. P. 12.
22. *Petros R.A., DeSimone J.M.* // *Nature Rev. Drug Discovery.* 2010. **9**. P. 615.
23. *Cantor R.S.* // *Biochemistry.* 1997. **36**, N 9. P. 2339.
24. *Jerabek H., Pabst G., Rappolt M., Stockner T.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 2010. **132**. P. 7990.
25. *Reigada R.* // *Plos. One.* 2013. **8**, N 1. P. e52631.
26. *van Meer G.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. **9**, N 2. P. 112.
27. *Gregory J.* // *Adv. Coll. Interface Sci.* 1970. **2**. P. 396.
28. *Shen Ch., Wang F., Li B.* et al. // *Langmuir.* 2012. **28**. P. 14681.
29. *Velikonja A., Santosh P.B., Gongadze E.* et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. **14**. P. 15312.
30. *Fischer T., Risselada H.J., Vink R.L.C.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2012. **14**. P. 14500.
31. *Petrov A.G., Tverdislov V.A., Derzhanski A.* // *Ann. Phys.* 1978. **3**, N 2–3–4. P. 273.
32. *Fereol S., Fodil R., Labat B.* et al. // *Cell Motility and the Cytoskeleton.* 2006. **63**, N 6. P. 321.
33. *Грибенча С.В., Литвин А., Кохнович М.А.* и др. // Антибиотики и химиотерапия. 2009. № 5–6. С. 31.

## The physicochemical basis of the biological activity and pharmacological properties of the antiviral agent Panavir

S. V. Stovbun<sup>1,a</sup>, L. V. Yakovenko<sup>2,b</sup>

<sup>1</sup>*N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Kosygina str. 4, Moscow, Russia.*

<sup>2</sup>*Department of Biophysics, Faculty of Physics, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.*

*E-mail: <sup>a</sup>s.stovbun@yandex.ru, <sup>b</sup>leo.yakovenko@mail.ru.*

The agent Panavir possesses versatile antiviral, anti-inflammatory, and analgesic effects, which still have not been explained at the molecular level. Here, we propose a simple physicochemical model of Panavir nanoparticles, which allows one to explain its effects by the mechanical activation of cells, including those of the immune system. Thus, there is no need for binding of the Panavir particles to any supramolecular chiral receptor for manifestation of its all known effects.

*Keywords:* Panavir, soft nanoparticles, antiviral effect, cell membrane, cytoskeleton, activation of immune cells.

*PACS:* 82.45.Mр, 87.14.-v, 87.16.-d.

*Received 1 July 2014.*

English version: *Moscow University Physics Bulletin* 6(2014).

### Сведения об авторах

1. Стовбун Сергей Витальевич — докт. физ.-мат. наук, зав. лабораторией ИХФ РАН; e-mail: s.stovbun@yandex.ru.

2. Яковенко Леонид Владимирович — доктор физ.-мат. наук, доцент, профессор; тел.: (495) 939-30-05; e-mail: leo.yakovenko@mail.ru.