

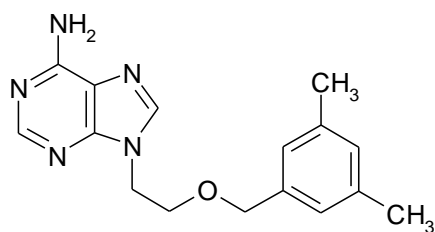
использованы при дальнейшем целенаправленном поиске высокоэффективных средств анти-ЦМВ терапии.

### Изучение лекарственной безопасности новых противовирусных лекарственных веществ ряда аденина

Петров В.И., Бугаева Л.И., Онищенко Н.В., Новиков М.С., Озеров А.А., Аветисян Г.Ю.

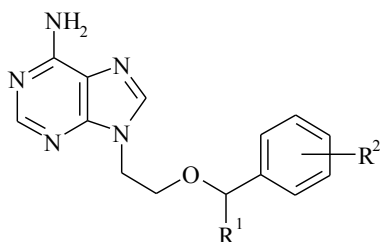
*НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета*

Открытие нами уникальных антивирусных свойств 9-(2-арилоксиалкил)производных аденина,



Параметры ЛД<sub>50</sub> при внутрибрюшинном, подкожном, внутримышечном и оральном введении белым крысам составили в среднем 200, 350, 210 и 380 мг/кг для первого соединения и 4000, 4350, свыше 5000 и 4800 мг/кг для второго соединения. Половых различий в проявлении токсических свойств у обоих соединений обнаружено не было. Изучение кумулирующих свойств соединений в опытах на крысах таковых не выявило. Определение безопасных доз веществ *in vivo* по методу Ирвина показало, что в дозах соответственно до 80 и до 300 мг/кг при оральном введении соединения не оказывают влияния на нервно-мышечные и вегетативные реакции животных и их поведение. Исследование общепармакологического действия веществ на крысах при внутрибрюшинном введении в дозах 10 и 50 мг/кг не выявило статистически значимых психотропных и сердечно-сосудистых эффектов.

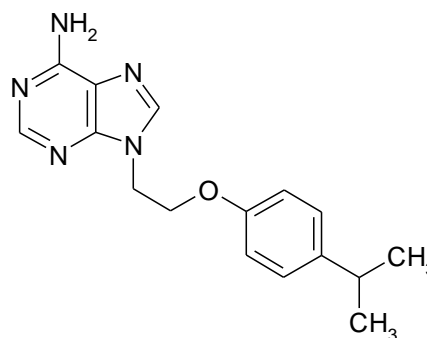
Таким образом, исследованные соединения обладают невысокой токсичностью и не оказывают побоч-



Изучение вирусингибиторных свойств 9-(2-бензилоксиэтил)производных аденина было проведено в Рега институте медицинских исследований (Левен, Бельгия).

которые в наномолярных концентрациях подавляют репликацию цитомегаловируса человека (ЦМВ) и ВИЧ-1 *in vitro*, а также ингибируют ряд других ДНК- и РНК-содержащих вирусов, позволяет в ближайшие годы создать на их основе новые высокоэффективные оригинальные отечественные противовирусные препараты для лечения социально значимых инфекционных заболеваний.

Изучение лекарственной безопасности соединений – лидеров, в частности, 9-[2-(3,5-диметилбензилокси)этил]аденина и 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина показало, что соединения проявляют соответственно умеренную и низкую токсичность при различных путях введения.



ного действия, что делает перспективным создание на их основе новых противовирусных лекарственных средств.

### 9-(2-бензилоксиэтил)производные аденина - противовирусные агенты с широким спектром действия

Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Бальзарини Я., Де Клерк Э.

*НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета*

С целью поиска высокоэффективных ингибиторов репродукции вирусов нами было синтезировано 28 новых 9-(2-бензилоксиэтил)производных аденина, изучена их ингибиторная активность в отношении различных РНК- и ДНК-содержащих вирусов и установлены основные закономерности структура-активность в ряду этих соединений.

R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, Ph;

R<sup>2</sup> = H, алкил, алкоксил, галоген

Результаты скрининга свидетельствуют о том, что соединения изученного ряда обладают широким спектром противовирусной активности *in vitro* и особенно активны в отношении цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1). Было

обнаружено, что в случае неразветвленного мостика ( $R^1 = H$ ), связывающего пуриновое основание и ароматический фрагмент, введение  $CH_3$ -группы в орто- или пара-положение бензильного фрагмента приводило к ухудшению противовирусных свойств. Введение метильной группы в мета-положение значительно усиливало ингибиторные свойства соединений. Наличие двух  $CH_3$ -групп в мета-положениях, как в случае 9-[2-(3,5-диметилбензилокси)этил]аденина, давало максимальный противовирусный эффект. Соединение ингибировало репродукцию ЦМВ и ВИЧ-1 в микромолярных концентрациях. При этом индекс селективности соединения в отношении ЦМВ превысил 1000 и в отношении ВИЧ-1 был равен 750.

При увеличении размера одного из заместителей наблюдалось усиление анти-ЦМВ свойств и уменьшение анти-ВИЧ-1 активности. Так, 9-[2-(3-метил-5-трет-бутилбензил-окси)этил]аденин ингибировал на 50 % репродукцию ЦМВ в концентрации 0,001  $\mu M$  при селективности 70 тысяч, в то время как ингибирование на 50 % репродукции ВИЧ-1 наблюдалось в концентрации 2  $\mu M$ .

В случае разветвленного мостика  $R^1$  был обнаружен выраженный анти-ВИЧ-1 эффект. Соединения этой группы ингибировали ВИЧ-1 в микромолярных концентрациях и имели индекс селективности 200 или выше. В то же время, эти соединения оказались неактивными в отношении ЦМВ.

Таким образом, нами открыт новый класс ненуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции, которые обладают способностью одновременно подавлять ВИЧ-1 и ЦМВ *in vitro*. Выявленные соотношения структура – активность могут быть использованы при дальнейшем целенаправленном поиске высокоэффективных средств для комплексной терапии ВИЧ-инфекции и оппортунистических ЦМВ-инфекций.

#### **Метасистемный подход к организации медицинского обслуживания**

Пищухин А.М., Грачиков Ю.Ю., Пищухина Г.Г.,  
Грачикова С.А.

*Оренбургский государственный университет*

Одним из сложных и ответственных моментов при организации лечения пациентов является постановка верного диагноза и назначение адекватного лечения. Положение осложняется наличием большого количества заболеваний и не меньшим разнообразием методов их лечения. Немаловажное значение имеет и квалификация лечащего врача. Реальную помощь в данном случае могла бы оказать система компьютерной поддержки выбора метода лечения, разработку которой удобней всего проводить с помощью метасистемного подхода /1/. С другой стороны, одним из самых очевидных направлений автоматизации, обусловленной социальным эффектом, обладает автоматизация медицинских технологий. И среди них особое место занимает офтальмология как область, связанная с самым необходимым человеку органом при общении с внешним миром – органом зрения. Актуальность автоматизации при лечении глазных болезней возрастает в последнее время в связи с интенсивной инфор-

матизацией общества и повышением нагрузки на глаза (с появлением книг, телевизора, компьютера), что часто приводит к появлению близорукости.

При синтезе автоматизированной системы медицинского обслуживания метасистемного типа необходимо стремиться как можно к большему охвату пациентов при заданных затратах, поскольку качество лечения обеспечивают включенные в ее состав методы. Кроме того, при анализе параметров, характеризующих функциональное состояние того или другого органа, зачастую необязательно знать, насколько далеко он отклонился от порога, обуславливающего необходимость лечения. Достаточно лишь знать, что это отклонение имеет место. Следовательно, из трех вероятностных задач, рассматриваемых при синтезе метасистемы /2/, необходимо решать только две: определение средней продолжительности выбросов параметров за заданный порог и частоты этих выбросов. При синтезе необходимо сравнивать методы лечения между собой по силе их воздействия, стабильности результатов и охвату как можно большего количества лечебных случаев. Следовательно, необходим соответствующий критерий для сравнения методов лечения. Необходима также методика автоматической классификации пациентов при назначении наиболее эффективного метода лечения. Кроме того, необходимы методы слежения за состоянием лечимого органа непосредственно в процессе лечения и остановки этого лечения при определенных условиях. Все эти задачи рассматривались ранее /3,4/.

Автоматизированная система должна, анализируя измеренные значения параметров функционального состояния лечимого органа предложить пациенту наиболее эффективный метод лечения. При этом схема выбора метода лечения с точки зрения теории управления может выглядеть следующим образом. Поступающий пациент является возмущением для лечебного учреждения. Система компьютерной поддержки, используя результаты лабораторных анализов, а также прошлый опыт работы назначает лечение – управляющее воздействие, которое гарантированно принесет наилучший результат. Подобная схема управления является многоуровневой и многомерной. Ее можно также назвать системой управления лечением близорукости с возможностью выбора метода.

Использованная литература

1 Пищухин А.М., Коршунова Т.И. Особенности метасистемного подхода в теории управления. // Современные информационные технологии в науке, образовании и практике. Материалы региональной научно-практической конференции – Оренбург, 2002 г. с. 160 – 162.

2 Пищухин А.М. Автоматизация на основе мультиструктурных систем.-Оренбург: Изд-во ОГУ, 2001.- 260 с.

3 Пищухин А.М. и др. Использование геометрических критериев для выявления групп пациентов с близорукостью при назначении метода лечения // Вестник ОГУ.- 1999.- №3. – С.88-91.

4 Нотова С.В. Метод видеоконピューтерной коррекции зрения в лечении близорукости. Диссертация на соискание уч.ст. к.м.н., РМАПО, 2000г.